

FLÁVIO JOSÉ DANTAS DE OLIVEIRA

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS
PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências

**São Paulo
2006**

FLÁVIO JOSÉ DANTAS DE OLIVEIRA

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS
PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina para a obtenção do Título de Doutor em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Luc Louis Maurice Weckx

Chefe do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço
e Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia Infantil do Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP / Escola Paulista de Medicina

**São Paulo
2006**

Dantas de Oliveira, Flávio José

Revisão sistemática de ensaios patogenéticos homeopáticos. / Flávio José Dantas de Oliveira - São Paulo, 2006.

xiii, 95f

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Título em inglês: A systematic review of homeopathic pathogenetic trials.

1.Homeopatia. 2. Ensaios patogenéticos homeopáticos. 3. Medicina Baseada em Evidências. 4. Revisão.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM OTORRINOLARINGOLOGIA
E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO**

**COORDENADOR
Prof. Dr. Paulo Augusto de Lima Pontes**

Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia do Departamento de
Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo –
UNIFESP / Escola Paulista de Medicina
São Paulo-SP

FLÁVIO JOSÉ DANTAS DE OLIVEIRA

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS
PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS**

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Luc Louis Maurice Weckx - Presidente

Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia Infantil da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina

Membros Titulares

Prof. Dr. Evandro Guimarães de Sousa

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Milton de Arruda Martins

Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Nestor Schor

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina

Prof. Dr. Paulo Augusto de Lima Pontes

Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina

Membros Suplentes

Prof. Dr. Aguinaldo Coelho da Silva

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Pedro Alejandro Gordan

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Londrina

Aprovada em 18/04/2006

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **CÂNDIDO** e **JÚLIA**,

Sábios educadores que, de forma desapegada porém amorosa, souberam respeitar a liberdade
de todos em busca de seus ideais.

A **ROSA LÚCIA**, irmã sempre querida,

Exemplo de generosidade, persistência inteligente e amor, temperados pela calma tolerância
aos desígnios superiores.

Aos irmãos **ROSA MARIA**, **LUIZ GONZAGA** e **CARLOS ANTÔNIO**,

Pelo companheirismo, união, apoio e solidariedade ao longo de minha existência

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor LUC LOUIS MAURICE WECKX, pela solidariedade e confiança depositada em meu trabalho profissional, que sabe somar à sua liderança profissional e capacidade de agregação de pessoas, num espírito colaborativo, a abertura a novos empreendimentos acadêmicos que contribuam para o alcance das finalidades institucionais da UNIFESP

Ao Dr. PETER FISHER, colaborador e amigo que sempre valorizou e esteve disposto a apoiar este projeto enquanto diretor acadêmico do Royal London Homoeopathic Hospital

Aos colegas D.P.RASTOGI, DICK KOSTER, JOSÉ EIZAYAGA, FRANK WIELAND, HARALD WALACH, HÉLIO TEIXEIRA, JEAN PIERRE JANSEN, MARIA EUGENIA PULIDO ALVAREZ, MATHEUS MARIM e PHILIPPE BELON, que colaboraram na leitura dos ensaios patogenéticos e extração de dados

Às Professoras Doutoras GLEICE MARGARETE DE SOUZA CONCEIÇÃO e CECÍLIA LOMÔNACO DE PAULA, pelas contribuições na apresentação gráfica dos dados e análise estatística

Ao Professor Doutor MAURÍCIO MALAVASI GANANÇA, pelas demonstrações de atenção e apoio durante a realização deste trabalho

Ao amigo e colega médico RUY YUKIMATSU TANIGAWA, pela confiança, exemplo e estímulo para persistir no alcance de objetivos que visem o bem-estar da coletividade

Aos colegas médicos homeopatas e epemistas, SÉRGIO EIJI FURUTA e RUBENS DOLCE FILHO, pelo apoio e solidariedade na tarefa de desenvolver, com rigor, e difundir, com esperança de benefício à sociedade, o conhecimento homeopático na UNIFESP

Às amigas DORA DESSEN, JUSSARA e MARITA SIMÕES, pela atenção e encorajamento permanentes durante o período de desenvolvimento desta tese

Ao especialista em informática LUIZ MARCELO NASCIMENTO pela ajuda na atualização de bancos de dados e editoração eletrônica do texto final

À DISCIPLINA DE CLÍNICA MÉDICA DA EPM/UNIFESP e aos seus professores e funcionários, pela oportunidade de desenvolver minhas atividades acadêmicas na UNIFESP durante estes últimos cinco anos, particularmente na implantação da disciplina eletiva de Introdução à Homeopatia para os alunos da EPM

Ao DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, pela oportunidade de desenvolver atividades de ensino, pesquisa e assistência em homeopatia e, em particular, aos Professores AGUINALDO COELHO DA SILVA, MELICÉGENES RIBEIRO AMBRÓSIO, SEBASTIÃO RODRIGUES FERREIRA FILHO, ELMIRO SANTOS RESENDE e NESTOR BARBOSA DE ANDRADE, pela compreensão e visão ampliada da realidade universitária

Ao ROYAL LONDON HOMOEOPATHIC HOSPITAL e sua equipe, berço deste trabalho e importante centro de investigação e atenção médica no Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido

Ao CNPq, pela concessão de bolsa de pós-doutoramento no Royal London Homoeopathic Hospital, durante a qual pude conceber e iniciar o projeto de pesquisa que resultou neste trabalho

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
LISTA DE GRÁFICOS.....	x
LISTA DE TABELAS E QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMO.....	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 CONSIDERAÇÕES GERAIS: HOMEOPATIA E RACIONALIDADE EM MEDICINA.....	6
2.1. O contexto da prática médica no século XVIII.....	7
2.2. Fundamentos da homeopatia	12
2.3. Incerteza e complexidade em medicina: a homeopatia como modelo	16
3 REVISÃO DA LITERATURA: A QUESTÃO DOS ENSAIOS PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS.....	26
3.1. Ensaio patogenético homeopático constitui a base experimental da homeopatia.....	27
3.2. Informações patogenéticas devem ser válidas e úteis.....	31
4 MÉTODO	39
4.1. Estratégias de busca para identificação dos estudos relevantes.....	40
4.2. Critérios de seleção	40
4.3. Métodos de avaliação.....	41
4.4. Desenvolvimento de formulário para extração dos dados	41
4.5. Conteúdo do formulário	42
4.6. Avaliação e resolução das discordâncias entre os revisores	44
4.7. Classificação dos estudos	44
4.8. Magnitude dos efeitos	46
4.9. Procedimentos gráficos e estatísticos	47
5. RESULTADOS	48
5.1. Qualidade metodológica	50
5.2. Incidência de efeitos patogenéticos.....	59

5.3. Aspectos qualitativos dos efeitos patogénicos.....	63
5.4. Características e tamanho da amostra.....	64
5.5. Duração	65
5.6. Controle experimental	66
5.7. Medicamentos	69
5.8. Associação diluição-resposta	70
5.9. Aspectos éticos	71
5.10. Segurança	71
5.11. Revisores e avaliação subjetiva dos estudos	71
6 DISCUSSÃO.....	73
7 CONCLUSÕES	87
REFERÊNCIAS	89
ANEXOS	
Parecer do Comitê de Ética Institucional da UNIFESP	
Formulário de avaliação dos estudos	
Lista das publicações analisadas de EPHs	
Principais características dos ensaios patogénicos homeopáticos	
ABSTRACT	
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	
ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO	

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Percentagem de publicações segundo o escore metodológico	50
Gráfico 2 – Evolução da qualidade metodológica nas décadas de 1945 a 1995 (%)	51
Gráfico 3 - Evolução dos componentes individuais do IQM nas cinco décadas (em %).	53
Gráfico 4 - Média dos escores metodológicos por idioma de publicação.....	54
Gráfico 5 – Categorização dos EPH pelos revisores segundo a qualidade metodológica.....	55
Gráfico 6 - Confiabilidade segundo revisores e classe metodológica dos estudos (em %)...	56
Gráfico 7 - Percepção de aplicabilidade clínica na opinião dos revisores	56
Gráfico 8 - Aplicabilidade clínica na opinião dos revisores e classe metodológica	57
Gráfico 9 – Opiniões dos revisores sobre aspectos metodológicos dos EPH e aplicabilidade clínica.....	58
Gráfico 10 – Porcentagem de voluntários sensíveis segundo a classe metodológica	60
Gráfico 11 – Média e intervalo de confiança para o número de efeitos por voluntário segundo classe metodológica	61
Gráfico 12 - Incidência de efeitos patogenéticos por ensaio nas cinco décadas do estudo...	61
Gráfico 13 – Validade atribuída pelos revisores aos efeitos patogenéticos descritos	62
Gráfico 14 - Percepção de validade dos efeitos patogenéticos segundo a classe metodológica	63
Gráfico 15 – Número de voluntários incluídos nos resultados segundo a classe metodológica....	65
Gráfico 16 – Duração dos estudos segundo a classe metodológica.....	66
Gráfico 17 – Justificativas para escolha de medicamentos testados em EPH	69

LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELAS

Tabela 1: Número de pacientes, quantidade de sangrias, duração da doença e taxa de mortalidade de acordo com o dia da primeira sangria	10
Tabela 2: Mortalidade em pacientes com pneumonia submetidos a diferentes tratamentos na metade do século XIX em Viena	11
Tabela 3: Número de publicações de EPH por década e idioma no período de 1945 a 1995.....	50
Tabela 4: Distribuição dos estudos em cada década segundo os componentes do IQM	52
Tabela 5: Características dos EPHs de melhor qualidade metodológica publicados entre 1945 e 1995	68
Tabela 6: Características dos EPHs de pior qualidade metodológica publicados entre 1945 e 1995	68

QUADROS

Quadro 1: Falhas metodológicas nos EPHs de Hahnemann e propostas de estratégias de minimização.....	35
Quadro 2: Escore para avaliação da qualidade metodológica de ensaios patogenéticos homeopáticos.....	45
Quadro 3: Codificação quantitativa das apreciações subjetivas dos revisores sobre os estudos.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

AIH	American Institute of Homeopathy
AMA	American Medical Association
AMB	Associação Médica Brasileira
CFM	Conselho Federal de Medicina
EPH	Ensaio patogenético homeopático
IQM	Índice de Qualidade Metodológica
MBE	Medicina Baseada em Evidências
POEM	Patient Oriented Evidence that Matters
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

Toda prescrição homeopática deve estar baseada na comparação entre os sintomas do paciente e aqueles produzidos em indivíduos sadios após exposição a doses tóxicas ou a ultradiluições homeopáticas administradas durante ensaios patogenéticos homeopáticos. Estes constituem um ensaio experimental para investigar os efeitos de substâncias potencialmente tóxicas ou patogênicas, diluídas e agitadas serialmente de acordo com as farmacopéias homeopáticas, em voluntários não-pacientes que estão em boas e estáveis condições de saúde. Eles objetivam produzir informações válidas e úteis relativas às mudanças objetivas e subjetivas – mentais, gerais ou locais — que um determinado medicamento pode provocar em seres humanos aparentemente saudáveis. Sua metodologia foi inicialmente proposta por Hahnemann, que definiu regras e procedimentos experimentais para melhor controle dos ensaios e validade de suas conclusões, embora tenham sido modernamente identificados erros sistemáticos capazes de gerar uma superestimativa na incidência de efeitos patogenéticos. Este trabalho avaliou, de forma sistemática, os métodos utilizados e os resultados de ensaios patogenéticos homeopáticos, publicados em seis idiomas, num período de cinco décadas iniciadas a partir de 1945. A busca dos ensaios publicados foi feita com o apoio de bases de dados, consulta a revistas e conhecimento dos revisores, todos com experiência em pesquisa patogenética ou clínica. Para a extração das informações de cada ensaio, por dois revisores independentes, foi usado um formulário especialmente construído, contendo 87 itens sobre medicamentos, voluntários, aspectos éticos, amostra, randomização, mascaramento, controle experimental, registro dos sintomas, efeitos adversos, interpretação dos resultados, número de efeitos patogenéticos publicados e apreciação metodológica global sobre o ensaio patogenético. Foram analisados os resultados de 156 publicações que descreveram efeitos patogenéticos de 143 medicamentos testados em 2.815 voluntários, sendo identificados no total 20.538 efeitos patogenéticos. Houve uma grande variabilidade nos métodos e resultados dos estudos. Observou-se crescimento quantitativo na publicação de ensaios patogenéticos ao longo das décadas, que não foi acompanhado pelo incremento na qualidade metodológica dos estudos, avaliada por índice especificamente elaborado com faixa de escore entre 4 a 16 pontos. A maior parte dos estudos eram de baixa qualidade metodológica e apresentavam deficiências como ausência de randomização, mascaramento, controle com placebo e critérios para julgamento dos efeitos patogenéticos. A média global dos escores foi de 5,6. A incidência de efeitos patogenéticos, em geral leves e sem riscos sérios à saúde, foi observada em 98% das

publicações e em mais de 80% dos voluntários, com tendência a estar inversamente associada com a qualidade metodológica dos estudos. Ensaio de qualidade superior produziram menos efeitos patogénicos quando comparados a ensaios de menor qualidade metodológica. Médicos homeopatas foram os principais investigadores e uma grande proporção de voluntários foi constituída por estudantes de homeopatia. Os estudos foram de pequeno tamanho, com mediana 15, realizados frequentemente com voluntários vinculados à aprendizagem da homeopatia. Cada voluntário gerou 7,3 sintomas, em média. Placebo foi usado em 56% das publicações mas frequentemente os sintomas produzidos não foram usados na comparação e alguns investigadores progressivamente abandonaram o seu uso. Informações muito importantes para a análise e replicação futura de EPHs não constavam ou não foram coletadas em significativo número das publicações analisadas. A validade e a confiabilidade das informações produzidas a partir de ensaios patogénicos homeopáticos é, portanto, fundamental para o êxito da prática e da pesquisa homeopática. Em função de importantes omissões e falhas metodológicas, não estão autorizadas conclusões definitivas sobre a atribuição do efeito observado ao medicamento testado. Há uma urgente necessidade de desenvolver novos desenhos experimentais para testar medicamentos homeopáticos em voluntários sadios, bem como de descrevê-los satisfatoriamente e rever criticamente os resultados de estudos publicados no passado.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A Medicina é uma árvore frondosa, com muitas ramificações que produzem flores, frutos e sementes que a perpetuam, alimentando-se porém dos mesmos nutrientes e tendo uma única raiz. Durante os meus estudos de graduação em medicina, busquei caminhos que me permitissem exercê-la com arte e ciência/consciência das decisões a serem tomadas. Tentei na pediatria esta possibilidade, mas a experiência como estagiário indicou-me que a jornada profissional poderia ser bastante rotineira, particularmente em hospitais públicos do Nordeste brasileiro, com muitas crianças desidratadas e com broncopneumonia. Durante seis meses decidi cursar parte do meu estágio obrigatório em reumatologia, tendo aprendido que na maior parte das situações apenas estava aliviando o sofrimento e acrescentando novos, em função dos efeitos adversos dos medicamentos, observação corroborada durante colaboração de ensaio clínico com anti-inflamatórios.

A Medicina em que sempre acreditei e quis praticar teria de considerar necessariamente o ser humano como uma individualidade, semelhante a outros seres humanos em alguns aspectos mas diferente de todos os demais em sua totalidade. Complementei então minha graduação médica com um estágio de seis meses na disciplina de Psicologia Médica e Medicina Psicossomática. Aprendi, numa pesquisa realizada em pacientes com histórico de múltiplas internações, que uma simples pergunta, acerca do que eles acreditavam ser a causa da sua doença ou padecimento, pode trazer importantes revelações para melhor cuidá-los.

Cada vez foi ficando mais claro que havia uma grande distância entre a intenção e a prática, e que os instrumentos terapêuticos por mim conhecidos não permitiriam tratar o paciente com o devido respeito à sua individualidade como ser biopsicossocial. Após um curso de formação em medicina psicossomática, e inteiramente ignorante do assunto, decidi matricular-me num curso de formação em homeopatia, com duração de um ano, estimulado pela companhia de um irmão também médico que também se interessou em fazê-lo. Encontrei, na homeopatia, o método que estava buscando de associar uma terapêutica medicamentosa ao doente com sua história vital e seus sofrimentos, de forma personalizada.

Além desta abordagem individualizadora, constatei a presença de base experimental e rigor metodológico nas diretrizes metodológicas para realização de testes com medicamentos

homeopáticos em seres humanos (denominados ensaios patogenéticos homeopáticos – EPHs), os quais permitem a expressão de sensações, sintomas, sinais e sofrimentos diretamente dos voluntários, por meio da linguagem, ampliando o repertório semiológico aprendido durante a formação médica. Samuel Hahnemann, fundador da homeopatia, alertava para a importância e responsabilidade na realização dos EPHs, pois seus resultados iriam determinar para quais tipos de sofrimentos ou sintomas o medicamento estaria sendo indicado, de acordo com o princípio da semelhança. Os EPHs representam o pilar experimental da homeopatia, e portanto devem ser suficientemente acurados e precisos, válidos e úteis, pois baseados em suas conclusões os médicos homeopatas tomam cotidianamente decisões para escolher o tratamento mais adequado. Decidi, portanto, que este campo do conhecimento, até então inteiramente ignorado por mim, seria merecedor de um investimento sério como instrumento para o exercício profissional da medicina, tendo a área de experimentação patogenética sido escolhida como alvo preferencial de minha atenção dentro da linha de pesquisa sobre avaliação científica da homeopatia.

A primeira oportunidade de experimentar um medicamento homeopático se deu com o fornecimento de amostras do medicamento *Lycopodium clavatum*, obtidas e preparadas no Brasil pelo Prof. Gilberto Pozetti, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – Universidade Estadual de São Paulo. Com o consentimento de alunos da disciplina eletiva de Introdução à Homeopatia na UFU, iniciei então vários ciclos de experimentação que me permitiram melhor compreender o processo e definir novas formas de controle. Entre elas, o uso do placebo diluído e identicamente dinamizado como controle mais correto para os EPHs. Apesar de não ter publicado os resultados destas experimentações, por ter consciência da falibilidade do modelo usado, decidi publicar um artigo em que discutia aspectos metodológicos e sugeria um protocolo para realização dos EPHs (Dantas, 1986a), posteriormente traduzido e publicado na principal revista francesa de homeopatia (Dantas, 1987). Convidado para participar, em 1995, da reunião da Farmacopéia Homeopática dos Estados Unidos para discutir a metodologia dos EPHs com outros três pesquisadores, elaborei com maior rigor uma crítica metodológica sobre as recomendações originais de Hahnemann, ainda seguidas naquela época por vários autores de EPHs, e que resultou na publicação de um artigo para debate na principal revista homeopática do mundo (Dantas, 1996).

Neste artigo, publicado posteriormente em três revistas homeopáticas nos idiomas francês (Dantas, 1997a), espanhol (Dantas, 1997b) e português (Dantas, 1998), proponho uma nova denominação em inglês para os EPHs (antes denominados, arcaicamente, de ‘provings’, tendo sugerido a designação ‘homeopathic pathogenetic trials’, que vem se tornando a forma mais usada em publicações recentes na área), além de estabelecer uma analogia entre os ensaios clínicos fase 1 e os EPHs. O foco do artigo, porém, foi a identificação dos principais erros sistemáticos presentes nos EPHs conduzidos segundo as diretrizes originais de Hahnemann, bastante coerentes com o conhecimento científico de sua época. Hahnemann reconhecia a existência de diferenças entre as pessoas e a necessidade de controles mais rígidos, tendo adotado uma série de precauções que incluíam seleção de voluntários bem conhecidos pelo seu caráter, registro minucioso de todas as mudanças observadas e supervisão rigorosa das alterações no seu estado de saúde. Entretanto, ele não poderia ter antecipado alguns dos erros sistemáticos que posteriormente viriam a ser conhecidos, entre eles a necessidade de randomização e uso de placebo como controle. Tais vieses podem ser responsabilizados por uma possível inflação de efeitos patogénéticos e resultados falso-positivos, maculando a sua intenção de ter uma matéria médica homeopática *pura*, de máxima confiabilidade e isenta de conjecturas e especulações. As falhas metodológicas foram sumarizadas numa tabela, e sugestões de minimização das mesmas foram propostas para futuros EPHs. Consideradas em seu conjunto, concluí que estas falhas eram suficientes para provocar sérias dúvidas no que concerne à validade dos sintomas patogénéticos específicos relatados por Hahnemann e seus seguidores usando a mesma metodologia.

O teste das recomendações para minimização das falhas metodológicas foi viabilizado com o planejamento e direção de dois EPHs, realizados durante os dois anos de pós-doutoramento no Hospital Homeopático de Londres. Pela primeira vez foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, que incluiu um duplo cruzamento e fez uso de três filtros previamente definidos para seleção dos sintomas patogénéticos dos 40 voluntários, selecionados pela primeira vez com o uso de instrumentos padronizados de qualidade de vida. Este estudo confirmou a conclusão de super-estimativa de efeitos patogénéticos, evidenciando o uso de grande quantidade de sintomas durante a fase do placebo, e reduzindo drasticamente o número de sintomas atribuídos ao medicamento testado em comparação com EPHs anteriormente relatados (Fisher & Dantas, 2001).

Com base em minha experiência e formação na área de epidemiologia clínica, decidi liderar um amplo projeto de revisão sistemática dos EPHs realizados a partir do pós-guerra, tomando como unidade de análise as cinco décadas entre 1945 e 1995, em seis diferentes idiomas. A escolha de 1945 como ponto de partida se deveu aos avanços éticos e metodológicos alcançados a partir desta época, com a elaboração do código de Nuremberg e a realização de estudo randomizado com a estreptomicina (Medical Research Council, 1948). Com a colaboração de colegas pesquisadores do Reino Unido, Índia, Holanda, México, Argentina, Brasil, França, Alemanha e Holanda (além de um colega norte-americano, que participou apenas na fase inicial), elaborei um projeto de pesquisa com o objetivo de identificar os EPHs publicados em cada década, bem como coletar informações importantes para o julgamento da qualidade metodológica dos mesmos, e sugerir alternativas de aprimoramento metodológico para futuros EPHs. Para tanto, foi elaborada uma ficha de coleta de informações previamente testada, contendo itens sobre autores, medicamentos testados, voluntários, desenho experimental, avaliação dos efeitos patogénéticos, apresentação e interpretação dos resultados.

Os resultados parciais desta revisão, incluindo apenas os EPHs em língua inglesa publicados no Reino Unido, mostraram que os estudos com melhor qualidade metodológica produzem menor número de efeitos patogénéticos por voluntário do que aqueles com pior nível metodológico (Dantas & Fisher, 1998), reforçando portanto as conclusões das minhas publicações anteriores. Entretanto, para que se pudesse ter um panorama mais completo da realidade relativa à validade e confiabilidade dos EPHs, deveriam ser consolidados e apresentados todos os dados resultantes de análises de EPHs, em outros idiomas, realizadas por colaboradores sediados nos países acima citados.

Esta tese, portanto, objetiva avaliar de forma sistemática os métodos utilizados e os resultados de ensaios patogénéticos homeopáticos, publicados em seis idiomas, num período de cinco décadas a partir de 1945.

**CONSIDERAÇÕES GERAIS:
HOMEOPATIA E RACIONALIDADE EM
MEDICINA**

CONSIDERAÇÕES GERAIS: HOMEOPATIA E RACIONALIDADE EM MEDICINA

1. 1 O contexto da prática médica no século XVIII

"É impossível compreender o presente sem que se conheça o passado" (Goethe)

A medicina existe para proporcionar ao Ser Humano um nascimento seguro e uma morte confortável, proteger o sadio, curar o doente quando possível, aliviar o seu sofrimento e confortá-lo, e cuidar do deficiente durante sua vida (McKeown, 1980). Desde a antiga Grécia, duas diferentes correntes de pensamento médico têm se confrontado: a natural ou descritiva, representada pelo grupo de Cós, e a convencional ou acadêmica, liderada pelo grupo de Cnido. A escola de Cós, onde pontificou Hipócrates (460-375 a.C.), interpretava as doenças dentro do quadro sintomático específico e peculiar de cada paciente, contextualizando-as e descrevendo de forma bastante acurada os seus variados sintomas, correlacionando-os com fatores ambientais e pessoais. Abordava o doente como uma totalidade indivisível, numa perspectiva global, e apoiava uma terapêutica sintomática e individualizada, respeitando as reações defensivas naturais do organismo, estimuladas por regimes voltados para melhorar a saúde do indivíduo. Já a escola de Cnido entendia as doenças como entidades independentes do paciente, que precisavam ser classificadas, centrando assim o foco no diagnóstico, a partir do qual era prescrito o remédio específico que seria eficaz para aquela doença. Os médicos afiliados à escola de Cnido estavam mais preocupados com a diversidade das doenças e suas características distintivas, valorizando assim a generalização e a abstração. Estas duas posições podem ainda hoje ser associadas aos dois modelos médicos mais em evidência nos dias atuais, o modelo biomédico e o modelo biopsicossocial (Engel, 1977).

A análise da evolução da prática médica tem evidenciado um movimento pendular entre estas duas correntes de pensamento médico, atestando o impacto de crenças e concepções sobre as condutas profissionais. No século XVIII, por exemplo, a medicina foi dominada pelas teorias e sistemas que buscavam explicações doutrinárias, subsidiadas pelos conceitos galênicos e

pelas idéias iatroquímicas e iatromecânicas. A teoria médica mais influente estava baseada no pressuposto de que a doença era algum humor interno que deveria ser eliminado de qualquer maneira, por todas as vias possíveis. Obtido este resultado, estaria então ocorrendo a cura. Neste período, as práticas médicas mais em voga consistiam de sangrias (através de flebotomias ou aplicação de sanguessugas e ventosas nos locais da doença), uso de medicamentos tóxicos que favorecessem eliminações orgânicas (eméticos, purgativos, sudoríficos), escarificações cutâneas e vesicatórios para propiciar a eliminação de pus. Em relação às sangrias, usadas até para o tratamento de doenças mentais, acreditava-se que o organismo seria capaz de repor o volume sanguíneo original em curto espaço de tempo.

O uso das sangrias na prática médica é bastante ilustrativo da evolução de um procedimento médico ao longo do tempo, tendo um lugar de destaque na terapêutica prescrita no século XVIII (o periódico inglês *Lancet*, publicado desde 1823, homenageia em seu título o principal instrumento médico da época, a lanceta). King (1982) relata que os antigos egípcios, 2500 anos a.C, já faziam uso das sangrias. Na Grécia, Hipócrates prescrevia sangrias em pacientes com processos inflamatórios graves, associados ou não a estados febris, bem como para melhorar o desconforto da dispnéia e aliviar a dor. Ele explicava o uso das sangrias como uma forma de livrar o organismo de alguma matéria em excesso, para redistribuir o sangue e para restaurar o movimento livre do sangue e fluidos nos casos em que se supunha ocorrer alguma estase.

O uso médico das sangrias expandiu-se, e suas indicações terapêuticas cresceram, sob o manto protetor de autoridades médicas como Boerhaave (1668-1738) e Cullen (1710-1790). Boerhaave, que prescrevia sangrias em processos inflamatórios e febres, argumentava que se a inflamação era devida a uma obstrução mecânica dos vasos, devida por uma contração vascular, aderência de partículas (como as hemácias) ou pelo aumento de viscosidade do sangue, então a terapêutica lógica seria a sangria. A sangria faria com que se diminuísse a força da pressão arterial sobre a obstrução, diminuindo assim a dor, rubor, calor e edema da inflamação. Já nas febres, onde se acreditava ocorrer não uma obstrução total mas um impedimento na circulação do sangue nos vasos, o objetivo era diminuir o ritmo de pulsação da pessoa, na crença de que um pulso rápido representava uma "ação" aumentada do coração. A sangria, pois, diminuiria a violência da febre porque abaixaria também a "ação" cardíaca. Já William Cullen, que sucedeu Boerhaave como o clínico e teórico britânico mais respeitado

em seu tempo, não admitia a tese de obstrução mecânica dos vasos sanguíneos para explicar as inflamações, postulando a existência de espasmos ou obstruções funcionais. Apesar de também prescrever sangrias, Cullen era cauteloso nas suas indicações, pois afirmava que seu uso requeria muito discernimento e habilidade. Segundo ele, o médico deveria considerar, antes de indicar uma sangria, a natureza da doença, suas causas, o acúmulo da "diatése flogística" presente, idade, força e vigor do paciente e a aparência do sangue ao ser retirado do organismo. Recomendava, também, para remover o espasmo inflamatório, o uso de anti-espasmódicos e diluentes (King, 1971).

Outros expoentes da medicina, porém, propagavam um uso indiscriminado de sangrias em diferentes países: na Inglaterra John Brown (1735-1788), discípulo de Cullen, François Broussais (1772-1838) na França e Benjamin Rush (1745-1813) nos Estados Unidos. Brown, com sua teoria da excitabilidade, classificava as doenças em astênicas (baixa excitabilidade) e estênicas (alta excitabilidade). Assim, propunha a utilização das sangrias para diminuir o grau de excitabilidade nas doenças estênicas, sem precisar critérios mais claros para sua utilização. Broussais defendia que todas as febres resultavam da inflamação de um órgão, e preconizava o uso de sanguessugas na superfície cutânea correspondente ao órgão afetado associado a flebotomias. Na França, calcula-se que durante o ano de 1800 foram retirados 85.000 litros de sangue nos hospitais parisienses e em 1824 foram importadas 33 milhões de sanguessugas, cifra que ascendeu a 42 milhões em 1833.

Naquela época, como escrevia Molière, as pessoas morriam mais dos tratamentos feitos do que de suas doenças. Em 1799, George Washington, primeiro presidente dos Estados Unidos, estava com 65 anos e, diagnosticado pelos médicos um abscesso peritonsilar, foi submetido, no intervalo de um dia, a quatro sangrias que lhe retiraram mais de dois litros, além de usar o calomelano (laxativo), antimônio tartárico (emético) e agentes vesicatórios nos membros inferiores. Morreu em poucas horas. Trinta anos após Clutterbuck (1829) escrevia que "nós não sabemos como as sangrias agem, nem porque agem em alguns casos e em outros não", admitindo o uso moderado e consciencioso destas, tomando como guias a observação e a experiência. Ele não oferecia uma explicação satisfatória para a ação das sangrias, apoiando-se apenas no fato - "irrefutável" - de que a sangria ajudava o doente. As sangrias e sanguessugas eram usadas porque apresentavam resultados positivos, de acordo com a observação dos médicos, embora também seja atribuído um caráter ideológico à expansão do

seu emprego após a revolução francesa, pois atuariam “aliviando o paciente da opressão” e portanto mais em consonância com o movimento liberal da época.

Coube a Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787-1872) o mérito de iniciar, mais objetivamente, a derrocada das dúvidas sobre as virtudes da sangria, sendo reconhecido como o primeiro médico a usar métodos estatísticos na clínica médica (Wulff, 1976). Trabalhando em tempo integral num hospital, Louis acompanhava detidamente os doentes nas enfermarias, interessado no prognóstico de pacientes com doenças infecciosas agudas, que eram compulsoriamente submetidos a sangrias no momento da internação. Realizava então a comparação de sintomas e desfechos clínicos (morte ou recuperação), que depois eram submetidas ao seu "método numérico" de síntese e interpretação dos resultados. Em suas pesquisas sobre os efeitos da sangria, Louis observou detalhadamente a evolução de 77 pacientes com diagnóstico cuidadoso de pneumonia, antes previamente saudáveis, submetidos a procedimentos de sangria, em dias variados após a data provável de início da doença, anotando suas idades, o número de procedimentos realizados e comparando os resultados em termos de mortalidade, como se pode ver na tabela 1:

Tabela 1 - Número de pacientes, quantidade de sangrias, duração da doença e taxa de mortalidade de acordo com o dia da primeira sangria

Dia da sangria	Número de pacientes	Número de sangrias (média)	Duração média da doença (dias)	Mortalidade (%)
1-3	24	2,9	16	50
4-6	34	3,0	21	35
7-9	19	1,9	19,9	16
TOTAL	77	2,6	19,2	35

Fonte: Dados extraídos de Pierre-Charles-Alexandre Louis. Recherches sur les effects de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie. Paris, Librairie de l'Académie Royale de Médecine, 1835.

O uso de sangrias era um padrão da época, e não indicá-las em afecções inflamatórias (como a pneumonia) poderia indicar um desconhecimento da ciência médica e uma ação anti-ética

em prejuízo do paciente. Com base nos dados, e analisando a redução na duração da doença e o aumento na mortalidade nos que foram submetidos precocemente à sangria (dias 1-4) quando comparados aos que foram sangrados tardiamente (dias 5-9), Louis foi cauteloso em suas conclusões. Sem condenar as sangrias, ele observou que o efeito delas era muito menor do que se acreditava, recomendando o seu uso em processos inflamatórios graves em órgãos importantes, sob a alegação de que diminuiria o tempo da doença e evitaria complicações, sugerindo ainda que, nestes casos, deveria ser dada preferência às lancetas do que às sanguessugas para um sangramento mais abundante (Morabia, 1996).

A divulgação destes resultados despertou a atenção de outros clínicos, e novos trabalhos se seguiram. Em 1847, um grupo de médicos em Viena fez um outro estudo que eliminou, em definitivo, as dúvidas sobre o suposto valor terapêutico das sangrias em pneumonias, usando um grupo controle sem qualquer tratamento (tabela 2):

Tabela 2 - Mortalidade em pacientes com pneumonia submetidos a diferentes tratamentos na metade do século XIX em Viena

Tipo de tratamento	Pacientes (n)	Mortalidade (%)
Sangrias	85	20,4
Vomitivos	106	20,7
Nenhum	189	7,4

Fonte: Hjort PF. Inequities in medical care: consequences for health. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1984; Supp 34 :75-84 (p.75).

O episódio das sangrias na história da medicina permite uma reflexão sobre várias situações, que podem ainda estar ocorrendo atualmente. Em primeiro lugar, era uma prática empírica, que dava certo em alguns casos e que encontrou amparo na teoria médica da época. Era, portanto, uma recomendação de uso obrigatório para os médicos em casos de doenças inflamatórias, algo que deveria ser feito (e, portanto, a ser pago pelos pacientes). O entusiasmo entre os médicos, talvez associado a interesses econômicos resultantes da cobrança dos procedimentos realizados (e com o estímulo de produtores de equipamentos para sangrias ou importadores de sanguessugas), poderia ajudar a entender a ampliação do seu espectro de indicações. A reflexão com base na história possibilita que sejam evitados e

cometidos novamente velhos êrros do passado, dizem os historiadores. Do ponto de vista metodológico, a evolução da prática da sangria como recurso terapêutico médico mostra que um médico deve evitar a adesão cega a um determinado método terapêutico, e com isto prevenir a utilização acrítica de uma conduta que, sendo benéfica num paciente com determinada doença, pode não ser para outros com doenças diferentes.

1.2. Fundamentos da homeopatia

A homeopatia foi criada como um novo “sistema de terapêutica racional” pelo médico alemão Samuel Hahnemann, nascido em 1755 e falecido em 1843, em Paris. Ele iniciou em 1779 a sua prática médica, após defender em Erlangen sua tese de doutorado: *Considerações etiológicas e terapêuticas sobre as afecções espasmódicas*. Como os seus colegas, ele também indicou sangrias e prescreveu diarreicos e eméticos num período inicial de exercício da medicina, tornando-se cada vez mais crítico do seu emprego. Em 1789 decidiu abandonar a profissão médica. Atormentado por escrúpulos, angústias e crises existenciais em função da observação dos efeitos iatrogênicos que sua prática provocava nos pacientes, alegou que "converter-me no assassino de meus irmãos era para mim um pensamento tão terrível que renunciei à prática para não me expor mais a continuar prejudicando". Passa então a viver como tradutor de obras científicas, especialmente nas áreas de química e medicina.

Hahnemann era, de acordo com a descrição de seus biógrafos e análise dos seus escritos, dotado de capacidade de observação e senso crítico muito acurados, tendo inclusive escrito um estudo sobre as qualidades necessárias ao bom observador em medicina. Era também um sanitarista e crítico intransigente das práticas iatrogênicas do século XVIII, tendo escrito o livro *O Amigo da Saúde*, em que defendeu uma forma mais humana de tratar os doentes mentais. Era também um humanista que se preocupava com questões sociais e educacionais (traduziu o *Manual para Mães*, de Jean-Jacques Rousseau) além de ser um pesquisador reconhecido na área de química (desenvolveu um teste para verificação da adulteração do vinho, adotado em toda a Prússia). Além do mais, como dominava vários idiomas (entre os quais grego, latim, inglês, francês, árabe, hebraico, espanhol, italiano), lia muitos documentos e revistas médicas de sua época, ampliando assim o seu campo de conhecimento. Aos 34 anos já era portador de invejável cultura médica e tinha diversas publicações sobre química,

medicina preventiva e patologia, além de ser membro de muitas sociedades científicas médicas.

A homeopatia nasceu enquanto Hahnemann realizava a tradução da *Matéria Médica*, de Cullen, um livro onde o autor descrevia as principais substâncias então em uso na prática médica e tentava explicar os seus mecanismos de ação. Hahnemann discordou da explicação dada para a ação da quina e, movido pela sua curiosidade e intuição, decidiu realizar um experimento em si mesmo ingerindo durante alguns dias 27 gramas de quina divididas em duas doses diárias. Observou então frio nas extremidades e um estado de sonolência e esgotamento, associado a taquicardia com pulso duro e rápido, ansiedade insuportável, tremores sem calafrios, cansaço geral, rubor nas bochechas e sede, sintomas bastante semelhantes aos da malária, sem apresentar porém os típicos episódios febris.

Seguindo rigorosamente os conselhos do grande fisiologista e botânico Albrecht von Haller, que já havia preconizado em livro traduzido por Hahnemann a necessidade de estudar a ação de cada medicamento no homem aparentemente saudável antes de ser prescrito ao doente, repetiu novamente a experimentação com a quina, estendendo-a depois a outras substâncias como a beladona, o mercúrio, a digital, o ópio, o arsênico e mais outros 13 medicamentos de uso corrente na época. Depois de seis anos de constante experimentação, em si mesmo e nos seus familiares, Hahnemann publicou em 1796 seu *Ensaio sobre um novo princípio para descobrir as virtudes curativas das substâncias medicinais, seguida de alguns comentários a respeito dos princípios aceitos na época atual*, baseado no preceito hipocrático de que os semelhantes são curados pelos semelhantes, ou seja, os sintomas provocados por uma substância num ser humano sadio poderão ser aliviados ou curados num doente que venha a receber esta mesma substância.

Entretanto, consciente dos efeitos adversos das doses habitualmente usadas em sua época, Hahnemann iniciou um processo de diluição sucessiva, acompanhada de movimentos verticais dinâmicos (sucussões) das substâncias originalmente usadas na preparação dos seus medicamentos, comparando os seus resultados. Usando a analogia da fricção necessária para imantar as barras de ferro, e portanto dotá-las de poder magnético, ele idealizou este processo de dinamização das diluições com o propósito de manter esta capacidade em seus medicamentos. O medicamento homeopático, portanto, é qualquer substância (de origem

mineral, vegetal, animal ou sintética), submetida a um processo conjunto de diluição e dinamização, capaz de provocar tanto o surgimento de sintomas físicos e psíquicos no ser humano sadio como o desaparecimento ou atenuação destes mesmos sintomas numa pessoa doente. Vale esclarecer que um medicamento não é homeopático apenas por ser preparado de acordo com o método das diluições sucessivas, devendo ser também prescrito segundo o princípio da semelhança com os sintomas do paciente.

Entre 1796 e 1810, Hahnemann publicou mais de trinta trabalhos sobre temas diversos como escarlatina, reforma da medicina, efeitos do café, métodos de tratamento de doenças, culminando com a publicação, em 1810, da primeira edição (das seis) do *Organon da Arte Racional de Curar*, em que expôs as bases filosóficas, conceituais e metodológicas da homeopatia. O título de sua principal obra já traduz seu desejo de uma prática médica simples, científica e eticamente orientada. De 1811 a 1821 publica suas experimentações com 67 substâncias diferentes, em 6 volumes editados sob o título de *Matéria Médica Pura*, e em 1828, o *Tratado das Doenças Crônicas*.

Os efeitos que os medicamentos podem provocar no homem, denominados efeitos patogenéticos, são registrados a partir dos sintomas e sinais observados em casos de intoxicação, experimentações controladas em voluntários aparentemente saudáveis usando diferentes diluições do medicamento e pelo uso continuado do medicamento na prática clínica. O teste de substâncias no ser humano saudável, denominado de ensaio patogenético homeopático quando se utiliza de ultradiluições preparadas de acordo com a farmacotécnica homeopática, apresenta a vantagem de poder incluir efeitos psicológicos e sensoriais verificados nos indivíduos, os quais serão comparados no indivíduo doente para que se possa escolher o medicamento homeopático mais próximo do seu perfil sintomatológico. O consumo de café, por exemplo, provoca em muitas pessoas sadias uma intensificação de funções visuais e auditivas, vigília (com inquietação, agitação psicomotora e insônia por hiperideação), atividades intelectuais (ansiedade, fluxo errático do pensamento e do discurso), ritmo respiratório, diurese e funcionamento intestinal, bem como alterações do ritmo cardíaco (taquicardia ou arritmia). Logo, o medicamento homeopático preparado a partir dele poderá ser indicado no tratamento de um paciente com insônia primária, muito nervoso, que se queixa de palpitações e sensibilidade acentuada a barulhos e impressões externas,

independente de ser ou não usuário habitual do café. Entretanto, isto não implica em tratar todas as insônias com *Coffea cruda*, pois outros medicamentos poderão ser indicados, com maior adequação, em função do perfil do doente.

A investigação semiológica na homeopatia é extremamente detalhada, como ensinada nas escolas médicas, e objetiva tanto explicar a doença (diagnóstico clínico-etiológico) como compreender o doente, em sua forma particular de adoecer, dentro de uma abordagem integral. A *totalidade dos sintomas* que incomodam de modo peculiar cada doente define o medicamento homeopático mais apropriado. Em especial, são selecionados para a escolha do medicamento homeopático os sintomas e sinais mais evidentes, singulares, incomuns e próprios do caso específico de cada paciente, os quais desvelam o seu modo de reação individual. O diagnóstico clínico bem feito permite ao médico homeopata separar as informações comuns que qualificam a doença das outras que refletem as peculiaridades e modalidades reativas de cada doente, com sua maneira própria de adoecer, o que só pode ocorrer após uma meticulosa investigação semiológica.

Hahnemann afirmava, no primeiro parágrafo do *Organon da Arte Racional de Curar*, que "a primeira e mais elevada missão do médico é restabelecer a saúde do doente, ou curar". Do ponto de vista etiológico, advogou a necessidade de conhecer os pormenores acerca da causa mais provável da doença aguda assim como os momentos mais significativos de toda a história clínica da doença crônica (§3). Recomendou que o médico sensato deve afastar todos os fatores que possam ter provocado ou continuem a manter os sintomas ou sinais mórbidos que estão afetando o paciente (§7). O foco do tratamento homeopático é o ser humano doente, o substrato dinâmico comum a partir do qual diferentes doenças podem se desenvolver em função dos seus antecedentes mórbidos e hábitos de vida.

Em resumo, a homeopatia é um sistema terapêutico, de base experimental, que usa medicamentos submetidos a ultradiluições, serialmente agitadas, e preparados a partir de substâncias sintéticas, minerais, animais e vegetais, capazes de produzir no ser humano um sofrimento semelhante ao relatado pelo doente para quem poderão estar indicados. Ela nasceu da insatisfação de um médico com o uso abusivo e irracional de medicamentos (polifarmácia) e com condutas perniciosas de sua época, fundadas em meras especulações e

sem observações sistemáticas dos seus resultados. Enquanto conhecimento científico, ela sempre esteve aberta a críticas, como atesta este trecho de carta enviada por Hahnemann a Hufeland, e publicada no número 343 do *Allgemeiner Anzeiger* (1808): "Refutem, eu grito para os meus contemporâneos, refutem estas verdades se puderem, propondo uma ainda mais eficaz, certa e agradável forma de tratamento que a minha - e não a combata com meras palavras, das quais nós já temos excesso. Porém se a experiência mostrar a você, como fez a mim, que o meu modo é o melhor, então faça uso dele para o benefício, para a libertação da humanidade, e conceda a glória a Deus".

A ciência, porém, é uma atividade complexa, cumulativa e socialmente construída. Apesar de lutar bravamente contra os maus efeitos das terapêuticas médicas hegemônicas no século XVIII, em particular das sangrias, foi somente com o artigo pioneiro de Louis, em 1828 (publicado em livro só em 1835, ano de chegada de Hahnemann para clinicar em Paris) que se iniciou a derrubada de uma prática hoje vista como primitiva. Hahnemann, porém, deixou o legado de uma nova forma terapêutica, menos agressiva e mais holística, que ainda hoje desperta sábias razões e loucas paixões entre simpatizantes e adversários de suas idéias, muito avançadas no seu tempo.

1.3. Incerteza e complexidade em medicina: a homeopatia como modelo

“A medicina é uma ciência da incerteza e uma arte da probabilidade”

“In necessariis unitas, in non-necessariis libertas, in omnibus caritas”

“ União diante da certeza, liberdade na incerteza e caridade em tudo”

William Osler (1849-1919)

Na época de Hipócrates, as escolas de Cnido e Cós desenvolveram formas diferentes de classificar as doenças e os doentes, facilitando assim a decisão terapêutica. No século XVIII Hahnemann propôs, com a homeopatia, um sistema terapêutico racional, fundamentado na experimentação, para evitar ao máximo as especulações e conjecturas tão comuns em sua época. Nas últimas décadas, um grupo de médicos tem liderado este desafio de tornar menos incerta a prática da medicina e beneficiar o doente, alvo de toda a atenção médica. Financiado pela Fundação Rockfeller, criou-se em 1980 uma rede internacional de médicos, estatísticos e cientistas sociais com o fim de desenvolver o campo da epidemiologia clínica e

promover uma prática clínica baseada em dados confiáveis de efetividade e no uso eficiente dos recursos. Na década de 90, sob a liderança da Universidade McMaster e incorporando os avanços recentes na área de informática, métodos estatísticos, economia da saúde e autoformação continuada, ganhou terreno uma nova denominação, *Evidence Based Medicine*, apressadamente traduzida em português como *medicina baseada em evidências* - MBE - ao invés de medicina baseada em provas, uma vez que evidência tem o sentido de certeza manifesta, algo que não comporta dúvida (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992).

A MBE vem prestando um grande serviço à diminuição da incerteza em medicina, ao se concentrar no estudo dos métodos e técnicas de produção do conhecimento médico e sua correspondente avaliação crítica em termos de validade, importância e aplicabilidade. Com gastos crescentes na área da saúde, autoridades governamentais e organizações privadas vêm buscando definir diretrizes clínicas que recomendem intervenções efetivas e eficientes, com boa relação custo-benefício, evitando desperdícios. Entretanto, ao privilegiar o tipo de estudo como o fator decisivo para julgar a validade científica das conclusões em medicina, numa decisão apriorística, a MBE assumiu uma posição dogmática de valorização exclusiva de estudos randomizados controlados ou revisões sistemáticas de estudos randomizados como critério de validade.

Como os estudos randomizados controlados incluem uma amostra altamente selecionada de pacientes, frequentemente com um perfil clínico pouco semelhante ao dos doentes comumente atendidos na prática diária, os seus resultados têm uma grande validade mas costumam ter uma baixa aplicabilidade clínica, atributo considerado mais importante por aqueles que fazem medicina e precisam aplicar os conhecimentos para cada paciente em particular. Preocupados com resultados clínicos que pudessem modificar a prática na atenção primária, um grupo de entusiastas da MBE criou os POEMs – *Patient Oriented Evidence that Matters* – depois de constatar que apenas 2,6% entre 8085 artigos originais publicados em 85 revistas de potencial interesse para os médicos continham desfechos clínicos como morbidade, mortalidade e qualidade de vida (Ebell et al., 1999). Cada vez mais, e paradoxalmente com o apoio da própria MBE, vem sendo comprovado que *as doenças podem ser semelhantes mas os doentes nunca são exatamente iguais*, exigindo cuidados individualizados. Na mais recente publicação do grupo proponente da MBE, que abordou a hierarquia das provas científicas na área de terapêutica, foi proposta a entronização do estudo

randomizado individualizado no topo da hierarquia, suplantando inclusive os estudos randomizados controlados ou revisões sistemáticas de estudos randomizados (Guyatt et al., 2000).

A incerteza também atinge a definição de modelos mais desejados para conclusões médicas que sejam mais próximas da verdade. A afirmativa de que conclusões derivadas de estudos clínicos randomizados controlados têm maior valor de verdade, e são portanto melhores para os pacientes do que estudos observacionais bem conduzidos, tem sido recentemente questionada em estudos comparativos (Concato et al, 2000; Benson & Hartz, 2000), e levou a uma revisão dos critérios adotados por importantes agências governamentais para avaliação da literatura científica. O Brasil, em projeto conjunto da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Conselho Federal de Medicina (CFM), com o apoio do Ministério da Saúde, já publicou 120 diretrizes clínicas, elaboradas pelas sociedades de especialidades vinculadas à AMB, acompanhando uma tendência que já é comum nos países mais desenvolvidos. Na classificação adotada no Brasil (que segue em geral as orientações do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido) são considerados desde opiniões de especialistas e relatos de casos até estudos observacionais e experimentais, em quatro graus distintos de recomendação (AMB/CFM, 2005). Entretanto, alguns estudos têm um bom desenho experimental, mas sofrem de um defeito grave na escolha do instrumento de mensuração do desfecho, comprometendo assim as conclusões do trabalho apesar de merecerem o grau máximo de recomendação seguindo os critérios da AMB/CFM, e serem publicados em revistas de alto fator de impacto, como recentemente aconteceu com um estudo sobre asma e tratamento homeopático publicado no periódico *Thorax* (White et al., 2003), criticado por Dantas (2003) e Fisher (2003), entre outros.

A medicina exercida de modo competente está associada ao tratamento individualizado de um paciente único cujas funções estão sob o controle de processos não-lineares e complexos (Petros, 2001). O médico precisa acompanhar a evolução dos sintomas do paciente desde o seu estimado início, atento para a possibilidade de que uma pequena alteração inicial pode vir a ter um grande impacto nos resultados finais. Raciocina a partir de informações relatadas pelo paciente ou familiares, dados observados por ele ou advindos de exames complementares, para tomar decisões diagnósticas, prognósticas, terapêuticas ou preventivas para os seus pacientes, buscando tratar primeiro o doente e depois sua doença. Neste

contexto, uma larga margem de incerteza estará sempre presente em suas decisões e condutas, levando-o a construir argumentos que tomem em consideração a inteireza do ser humano e suas complexas interações com diversos sistemas instáveis (nos níveis bioquímico, celular, fisiológico, psicológico e social), num exercício permanente de lógica e sensibilidade.

Dantas em 1990, ainda antes do surgimento oficial da MBE, havia proposto uma nova disciplina para avaliar criticamente o conhecimento homeopático, denominada *lógica clínica homeopática*, a qual estava centrada na razão e argumentação por meio de fatos e provas, obtidas de forma metodologicamente aceitável, mantendo a coerência com os princípios da homeopatia como terapêutica que aborda o ser humano em sua inteireza (Dantas, 1991). Nesta linha de trabalho, observou-se que a maior parte das provas aduzidas em favor da eficácia da homeopatia, em duas revistas nacionais e duas internacionais, eram provenientes do relato de casos clínicos (Dantas, 1993). O advento da MBE, com a exigência de realização de estudos randomizados controlados e publicação de revisões sistemáticas, mobilizou ainda mais os pesquisadores na área homeopática para a produção de conhecimento útil e válido.

Revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança da homeopatia permitem concluir, no momento, que o medicamento homeopático tem efeitos clínicos diferentes do placebo. Do ponto de vista da eficácia, ensaios randomizados controlados considerados globalmente mostram diferença a favor da homeopatia quando comparada com placebo (Linde et al., 1997; Cucherat et al., 2000), e outras duas revisões sobre diarreia infantil e doenças alérgicas em vias aéreas superiores também demonstraram eficácia do tratamento homeopático (Reilly et al., 1994; Jacobs et al., 2003). Os resultados das revisões sistemáticas mostraram a necessidade dos estudos serem replicados para que se possa concluir sobre a eficácia da homeopatia em doenças específicas. Uma revisão sistemática sobre a segurança dos medicamentos homeopáticos, inclusive com consulta a agências regulamentadoras no Reino Unido e Estados Unidos, mostrou que poucos estudos randomizados controlados informam com precisão quanto aos efeitos adversos dos medicamentos homeopáticos e que, embora no conjunto, os medicamentos homeopáticos apresentem quase o dobro de efeitos adversos comparados ao placebo, são bastante seguros, provocando apenas reações adversas transitórias e leves (Dantas & Rampes, 2000).

A homeopatia, enquanto saber racional e arte de curar, ainda encontra muitas resistências para sua aceitação, como bem anotaram recentemente Vandenbroucke e De Craen (2001). Usando a homeopatia como modelo, e refletindo sobre o comportamento científico de aderentes da medicina ortodoxa em relação à medicina heterodoxa, os autores observaram que os médicos rejeitam provas científicas aparentemente sólidas (como as revisões sistemáticas acima citadas) porque elas não são compatíveis com a teoria mais aceita, ou seja, a crença prévia nega a experiência e os resultados de investigação sistemática caso estes não estejam de acordo com o que se acredita no momento. Os autores mostram ainda que isto também ocorre na medicina convencional, embora cometam um engano comum a vários críticos da homeopatia ao pensar nas ultradiluições homeopáticas como se elas pudessem ser aplicadas segundo o princípio dos contrários (por exemplo, usando ultradiluições de um antibiótico para tratamento de uma infecção).

Vale realçar a diferença radical, de ordem qualitativa, que existe entre a prescrição de um medicamento homeopático (conforme o princípio da semelhança, e portanto centrado nos efeitos patogénéticos e causadores de sofrimento no ser humano) e de outro alopático, indicado de acordo com o princípio dos contrários para destruir o agressor ou inibir e bloquear eventos decorrentes da sua ação agressora no organismo. A lógica de aplicação da homeopatia é radicalmente diferente da lógica da farmacologia clássica: para a prescrição do medicamento alopático (e do fitoterápico) deve-se raciocinar segundo o princípio dos contrários, enquanto a prescrição do medicamento homeopático necessariamente deve ser guiada pelo princípio dos semelhantes. Esta questão, frequentemente negligenciada nos debates acadêmicos melhor informados, pode justificar parcialmente a existência reconhecida de efeitos paradoxais das drogas em farmacologia ou da hormese em toxicologia, ajudando a melhor compreender a possibilidade de efeitos de altas diluições homeopáticas quando testadas em seres humanos saudáveis. A homeopatia nunca aplica, em altas diluições, uma determinada substância aplicada alopaticamente para tratar um determinado problema de saúde com este mesmo propósito, ou seja, não faz sentido a recomendação de usar altas diluições homeopáticas de drogas antihipertensivas para tratar a hipertensão arterial de pacientes. Apesar de aparentemente sutil, esta é uma diferença fundamental para o entendimento conjunto das duas terapêuticas medicamentosas como complementares e não contrárias.

A homeopatia, até o momento, ainda não dispõe de hipóteses consistentes que possam explicar seus possíveis mecanismos de ação. Entretanto, esta lacuna não pode ser usada, de forma parcial, para rejeitá-la como matéria científica, o que costumeiramente tem sido feito pelos céticos da homeopatia (num clássico exemplo do ditado “dois pesos, duas medidas”). A aceitação acrítica de tal pressuposto de cientificidade, como nos mostra a história da medicina, já retardou muitos avanços (vide o caso de Semmelweis, em 1847, antecipando a etiologia microbiana da febre puerperal) e, se tomado seriamente, excluiria o uso do ácido acetilsalicílico do receituário médico de 1899 até 1971, quando se começou a desvelar seu mecanismo de ação, e da própria morfina, sedativo usado há mais de 4.000 anos pela humanidade pelos seus reconhecidos efeitos analgésicos.

Esta lacuna, em conjunto com outras razões de ordem histórica, política, econômica e psicológica, podem estar contribuindo para a tendência de separação da homeopatia do contexto médico mais amplo. Historicamente, Hahnemann fez uso de estratégias agressivas e diretas para justificar, acertadamente, que a terapêutica alopática (assim chamada porque usava outros meios como sangrias, substâncias eméticas, diuréticas e laxantes para eliminar as toxinas do organismo) deveria ser abandonada em prol da homeopatia, um sistema mais racional, simples e seguro criado como contraponto à prática médica ortodoxa e hegemônica de seu tempo. Na farmacologia clássica, até hoje não se dispõe de uma hipótese suficientemente consistente que explique de modo satisfatório o bem conhecido efeito paradoxal das drogas. Ao defender o renascimento da hormese como um pilar central da toxicologia, Calabrese (2005a) nota que a marginalização da hormese poderia estar associada à sua associação estreita e precoce com a “prática médica altamente controversa da homeopatia”, minando sua credibilidade.

Politicamente, apesar das históricas dissensões internas entre os homeopatas mais ortodoxos e aqueles mais liberais, deu-se uma expansão e difusão da homeopatia para vários continentes. Coulter (1982) descreve que, em 1840, a homeopatia estava crescendo de forma vertiginosa nos Estados Unidos da América (EUA). Lá foi criada em 10 de abril de 1844 a primeira associação médica nacional, o American Institute of Homeopathy (AIH), no Liceu de História Natural de New York. Tendo como propósitos básicos o desenvolvimento e a reformulação dos conhecimentos de matéria médica e a qualificação de médicos competentes para o exercício da homeopatia de uma forma cuidadosa e habilitada, o AIH definia o médico

homeopático como aquele que agregava a homeopatia aos seus conhecimentos tradicionais, enquanto a definição mais ortodoxa incluía apenas os que prescreviam medicamentos homeopáticos baseados no princípio dos semelhantes. Seu acesso somente era permitido a membros que tivessem concluído estudos médicos regulares de acordo com as normas das instituições médicas da época e que houvessem sido examinados (teórica e praticamente) por uma banca designada pelo AIH.

Dois anos depois, na mesma New York, foi criada a Associação Médica Americana (AMA), que incluiu a pena de cassação para membros "cuja prática é baseada no dogma exclusivo da rejeição da experiência acumulada da profissão", aí incluída a homeopatia. Especula-se se esta decisão poderia estar associada à questão da forte concorrência feita pelos médicos homeopatas, formados em escolas oficiais de medicina homeopática, que poderia ter impacto econômico na prática profissional dos médicos filiados à AMA. A reflexão sobre os acontecimentos envolvendo a homeopatia nos Estados Unidos da América, decorrentes das mudanças advindas com a implantação das recomendações do Relatório Flexner para as escolas médicas americanas e canadenses, em 1910, evidencia algumas situações ainda hoje presentes em muitas escolas médicas ou mesmo no seio da comunidade médica brasileira.

A partir desta primeira ação, várias outras foram desencadeadas pela AMA. Entre estas, vale lembrar a instituição de campanhas públicas dos "perigos" do sistema homeopático (1840-50), a exclusão dos homeopatas das sociedades médicas regionais (1840-50), a pressão sobre legisladores estaduais para adotar e reforçar leis de licenciamento médico mais restritivas e, com a criação do Conselho de Educação Médica em 1904, o controle sobre os comitês de licenciamento médico em cada estado, o que permitia à AMA o poder de negar o licenciamento médico para graduados de escolas não-credenciadas pelo Conselho. Com o propósito de realizar uma reforma no ensino médico, a AMA realizou em 1906 uma pesquisa com todas as escolas médicas para categorizá-las, de acordo com vários critérios, alguns deles extremamente subjetivos, e cujos resultados foram enviados para os comitês estaduais de licenciamento e para as escolas, porém não chegaram a ser publicados. Apesar de eleger a qualidade como o ponto crítico da reforma educacional, é interessante registrar que em 1908, 10% dos graduados de 10 (das 16) escolas homeopáticas foram reprovados nos exames de licenciamento estaduais, enquanto 10% dos graduados de 82 (das 123) escolas alopáticas também foram reprovados, o que desmente em parte o argumento de qualidade do ensino.

Após este primeiro relatório, ocorreu uma redução de quase 25% nas escolas médicas americanas, que passaram de 160 em 1906 a 126 (15 homeopáticas) em 1910, quando foi publicado o Relatório Flexner. Este relatório foi patrocinado pela Fundação Carnegie, àquela época voltada para a promoção do "cientificismo" em todos os setores sociais, transformando problemas sociais que exigiam respostas políticas em problemas científicos, de solução tecnológica (Berliner, 1975). De acordo com Rocha (1979) "suas recomendações passaram a constituir os predicados básicos de uma boa escola de medicina, e sua influência foi decisiva, nos EUA, na vitória da medicina alopática sobre a medicina homeopática, que predominava amplamente naquele país no início de século".

Internamente os médicos homeopatas também se dividiram, atestando a força da incerteza entre seus adeptos. No dia 10 de agosto de 1836, a Assembléia Geral da Sociedade Homeopática Central de Magdeburgo (Alemanha) aprovou um documento intitulado *As Dezoito Teses de Wolf para Amigos e Inimigos da Homeopatia*, um resumo crítico das idéias de Hahnemann. Este documento evidencia a negação da homeopatia como um saber monolítico, imutável, sectário e parado no tempo, como queriam muitos ortodoxos, e ressalta sua vertente crítica, mais relacionada com o saber médico dominante. Nos tempos áureos da homeopatia nos Estados Unidos foi notória a separação entre os altistas e os baixistas, em função das diluições prescritas mais rotineiramente e, hoje, se assiste à divisão entre os unicistas e pluralistas.

Os médicos homeopatas podem ser categorizados em dois grupos, usando o referencial da teoria geral dos sistemas: os do grupo I, fechados, mantenedores da ortodoxia e para quem a homeopatia se basta a si mesma e os do grupo II, abertos, que entendem a homeopatia como um subsistema terapêutico da medicina, e que hoje constituem a grande maioria (Dantas, 1986b). Valorizando apenas as posições do grupo I, Gevitz (1987) analisa a homeopatia como uma forma de prática médica sectária, relacionando os seus seguidores como dogmatistas estreitos, que seguem um líder ou doutrina de forma não-reflexiva e acrítica. A não admissão de heterogeneidades no discurso e na prática dos usuários dentro de qualquer corpo de conhecimentos tem marcado algumas análises acadêmicas recentes sobre a homeopatia, estimulando ainda mais a tendenciosa percepção da homeopatia como uma

prática sectária na medicina, exercida por um grupo que cultivava o passado sem acompanhar o presente da medicina.

A intolerância e o fechamento a inovações é uma marca histórica de grande parcela da humanidade, em todos os setores profissionais, ativados pelos condicionamentos recebidos e raramente criticados ao longo da vida e por um excessivo apego egoístico ao que deve ser a verdade. E na área médica não poderia deixar de ser diferente, como bem demonstram os episódios de perseguição e ironias que acompanharam Semmelweis e Oliver Holmes ao relacionarem a febre puerperal com o costume dos obstetras de não lavarem as mãos após o atendimento às pacientes. A história da homeopatia evidencia comportamentos repetidos de intolerância, inicialmente por parte de Hahnemann e dos seus discípulos, em relação às outras terapêuticas medicamentosas da época, defendendo um uso exclusivo da homeopatia como a melhor terapêutica medicamentosa disponível na medicina. A partir daí, era natural que surgissem oposições significativas dos médicos que não a conheciam e praticavam, com hostilidades de ambas as partes que poderiam estar refletindo, desde já, um aspecto concorrencial e comercial entre profissionais da medicina.

William Osler, o pai da moderna clínica médica, combateu firmemente esta tendência separatista e defendeu, no seu discurso de despedida para a profissão médica nos Estados Unidos, a integração entre médicos homeopatas e alopatas, a qual incluiu como um de seus três desejos para união da profissão. Dizia ele: “nós já deixamos muito para trás o tempo em que qualquer ‘sistema’ poderia satisfazer um médico racional, já ultrapassamos o tempo em que se permite que uma diferença na ação das drogas – o elemento mais incerto em nossa arte! – possa separar homens com as mesmas nobres tradições, as mesmas esperanças, os mesmos objetivos e ambições... É angustiante pensar que tantos homens bons vivem isolados, de certo modo, do grande corpo da profissão. O grave equívoco original foi nosso – querelar com nossos irmãos sobre infinitesimais foi algo muito insensato e tolo de nossa parte” (Osler, 1953).

A homeopatia também continua a contribuir com novos estudos clínicos controlados mostrando que, às vezes, alguns tratamentos hoje usados podem até ser desnecessários, como no passado em relação às sangrias. Em otorrinolaringologia infantil, após a publicação de um estudo controlado com placebo sobre eficácia do tratamento homeopático na otite média

infantil (Jacobs et al., 2001), vários trabalhos têm defendido um uso mais restritivo de antibióticos em otites médias (Takata et al., 2001; Rosenfeld & Kay, 2003; Siegel et al., 2003). Por outro lado, críticos da homeopatia publicaram em 2005, no *Lancet*, uma revisão sistemática comparando os resultados de 110 ensaios homeopáticos com igual número de alopáticos (Shang et al, 2005), o qual mereceu um editorial sob o título ‘O Fim da Homeopatia’, amplamente disseminado na imprensa leiga. Este estudo, porém, mereceu severas críticas que afetam a credibilidade dos seus resultados (Dantas, 2005; Fisher et al, 2005), além de ter mostrado inicialmente que as duas intervenções eram benéficas e que a prevalência de estudos homeopáticos de melhor qualidade metodológica era quase o triplo em comparação com os alopáticos.

Céticos tenazes, às vezes desinformados, que desprezam a homeopatia por esta não ser consistente com suas crenças, se contrapõem a fanáticos acríticos ou pretensiosos, que crêem ser a homeopatia a única solução terapêutica para os males da humanidade. Argumentos fundados em revisões sistemáticas e estudos randomizados controlados publicados em revistas de excelente conceito são desconsiderados sumariamente porque não se encaixam nas crenças médicas vigentes sobre o mecanismo de ação dos medicamentos, reproduzindo o que também acontece em outras áreas da medicina convencional. Livros-textos de farmacologia que afirmam ser a homeopatia uma terapêutica similar à placeboterapia, sem porém informar as fontes que sustentam tal conclusão, têm sido editados e contribuem para deformar ainda mais o seu conhecimento imparcial pelos estudantes (Dantas, 1985).

Do ponto de vista da incerteza, a terapêutica homeopática agrega mais um componente de imprevisibilidade quando comparada à terapêutica alopática. Nesta, definido o diagnóstico clínico, o médico irá escolher o tratamento mais racional e indicado para o paciente em função dos seus efeitos benéficos e adversos; na homeopatia, porém, o diagnóstico clínico ajuda a prescrever o medicamento (pois indica para o médico sintomas esperados na doença), mas não é fundamental na escolha do medicamento. Cabe ao médico definir os sintomas mais evidentes, singulares, incomuns e peculiares do caso específico do paciente, para compará-los com as descrições patogenéticas e escolher o tratamento mais indicado, preferencialmente um único medicamento. Neste processo de individualização e comparação com informações patogenéticas, obtidas de diferentes fontes e formas, podem ocorrer discordâncias que resultam em indicações diferentes para experientes médicos homeopatas.

**REVISÃO DA LITERATURA:
A QUESTÃO DOS ENSAIOS PATOGENÉTICOS
HOMEOPÁTICOS**

3. REVISÃO DA LITERATURA: A QUESTÃO DOS ENSAIOS PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS

3.1. ENSAIOS PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS CONSTITUEM A BASE EXPERIMENTAL DA HOMEOPATIA

Toda prescrição, para ser chamada de homeopática, deve estar baseada na comparação entre os sintomas apresentados pelo paciente e os sintomas do medicamento registrados na matéria médica homeopática, geralmente surgidos em voluntários sadios. A matéria médica homeopática consiste na descrição das patogenesias dos medicamentos, ou seja, representa o conjunto de sintomas produzidos a partir da exposição do indivíduo à substância, em sua forma natural ou medicamentosa. Ela é construída a partir de três fontes de dados: toxicologia, ensaios patogenéticos homeopáticos e experiência clínica com o uso do medicamento em pacientes. Das três, a toxicologia é a menos contestada, embora tenha algumas lacunas pois se apóia quase sempre em relatos ou séries de casos que podem estar sujeitos a sérios vieses de seleção (Buckley, 1996). Já as informações advindas de tratamentos clínicos bem-sucedidos, em que se usou determinado medicamento, podem estar deturpadas por vários fatores como emprego de tratamentos diferentes do método homeopático, recuperação natural do paciente, efeito placebo decorrente da interação médico-paciente, entre outros. Em seu conjunto, eles tornam pouco confiáveis as conclusões, de natureza causal, que imputam a um dado medicamento certos efeitos observados após o seu uso em pacientes tratados com o mesmo. Os EPHs, entretanto, constituem o pilar diferencial em que se sustentou a homeopatia, desde a sua criação, tendo sido definidas regras específicas para a sua realização por Hahnemann, sendo a produção científica mais original atribuída à homeopatia enquanto campo científico.

A homeopatia, conforme já descrito, nasceu a partir de uma auto-experimentação da quina por Hahnemann, repetida várias vezes, e que o despertou para a aplicação terapêutica do princípio

da semelhança usando drogas habitualmente prescritas naquela época. Durante sua vida, ele experimentou 67 medicamentos, e publicou patogenesias de 101 medicamentos. Hahnemann estudou inicialmente os medicamentos mais recomendados pelos médicos, agregando as informações de intoxicações acidentais ou de superdosagem iatrogênica às suas observações e às de seus discípulos após participarem de EPHs.

Hahnemann usou dados de mais de 50 voluntários, sendo que 8 deles participaram de, no mínimo, 20 diferentes EPHs, entre eles seu filho Friedrich Hahnemann. Era extremamente rigoroso com os voluntários, em geral alunos interessados em aprender homeopatia, e fazia-os jurar solenemente diante de todos sobre a verdade do que relatavam nas experimentações. Hahnemann também separava os seus auto-relatos dos demais, atribuindo maior credibilidade que o dos outros, apesar de não descrever precisamente as circunstâncias em que ele os coletou (Lindsley, 1897).

Na primeira edição do *Organon da Arte Racional de Curar*, publicada em 1810, Hahnemann afirmava no parágrafo 47 que: “A natureza racional da arte da medicina manifesta-se por si só pré-eminentemente em rejeição a todos os sistemas e outros preconceitos, na recusa de agir sem bons fundamentos, na adoção de toda medida possível para se alcançar a ação desejada, e limitando a atenção, tanto quanto possível, àquilo que pode ser definitivamente averiguado (Hahnemann, 1913). Ele considerava que uma matéria médica verdadeira era uma coleção dos efeitos autênticos, puros e fidedignos de substâncias medicinais simples, excluindo por completo toda conjectura, algo tradicionalmente aceito ou inteiramente inventado (§ 143 e 144). Ele também declarou que as virtudes curativas dos medicamentos “não podem ser apreendidas nem por raciocínios sutis apriorísticos, nem pelo cheiro, gosto ou aparência dos mesmos, nem por sua análise química, nem ainda pelo emprego de um ou vários deles, em uma mistura” (§ 110, p. 214).

Afora os relatos de casos de envenenamento e exposição excessiva na literatura médica, os ensaios experimentais com voluntários sadios (antigamente denominados em inglês ‘*provings*’, e mais modernamente ‘homeopathic pathogenetic trials’) eram a fonte original para a matéria médica homeopática. O EPH é um ensaio experimental para investigar os efeitos de substâncias potencialmente tóxicas ou patogênicas, diluídas e agitadas serialmente de acordo com as farmacopéias homeopáticas, em voluntários não-pacientes que estão com

saúde boa e relativamente estável. Um medicamento homeopático é uma substância potencialmente tóxica ou patogênica que foi preparada de acordo com as especificações das farmacopéias homeopáticas (incluindo trituração ou diluição e sucussão). Os EPHs objetivam produzir informações válidas e úteis relativas às mudanças objetivas e subjetivas – mentais, gerais ou locais — que um determinado medicamento pode provocar em seres humanos aparentemente saudáveis.

Os EPHs foram uma contribuição original da homeopatia para identificar alterações físicas e psíquicas induzidas por medicamentos ultradiluídos e sucussionados em voluntários aparentemente sadios. A relevância crítica dos EPHs pode ser inferida da necessidade da comparação precisa entre os sintomas que o paciente apresenta e os sintomas supostamente fidedignos relatados na matéria médica homeopática, em sua grande maioria derivados de EPHs. No último parágrafo sobre experimentação com medicamentos homeopáticos da 6ª edição do *Organon*, Hahnemann convidou observadores cuidadosos e confiáveis a realizarem auto-experimentações. Com números crescentes de ensaios, ele antecipou conceitos estatísticos de que “a atividade terapêutica, então, aproximar-se-á, no que tange à fidedignidade, das ciências matemáticas” (Nota ao §145, p.241).

A investigação controlada do poder patogenético de medicamentos era uma preocupação nos escritos de Hahnemann. Desde o começo, ele se referia no *Organon* aos principais problemas metodológicos dos EPHs: credibilidade dos voluntários (§ 126), uso de medicamentos com poderes diferentes (§ 121) e existência de diferenças individuais (§129). Somente sintomas fidedignos devem ser incluídos na matéria médica homeopática. Essa é a mensagem clara presente em todas as edições do *Organon* de Hahnemann. A proibição das conjecturas e da imaginação, assim como a necessidade de se registrar os achados somente após rigoroso interrogatório, foram sempre enfatizadas nas diferentes edições do *Organon*. Hahnemann também dizia que: “Aquele que revela ao mundo médico tais experimentações se torna responsável pela integridade do experimentador e de suas declarações e com razão, pois é o bem-estar da humanidade sofredora que aqui está em jogo” (Nota do §139, p. 235). Tendo tomado conhecimento de um EPH de *Osmium*, conduzido por um médico homeopata de Leipzig, Hahnemann mencionou que “recentemente tem-se dado a incumbência de experimentar medicamentos a pessoas desconhecidas, que moram longe e que são pagas pelo seu trabalho, registrando-se suas informações. Desse modo, a mais importante atividade,

destinada a fundamentar a única e verdadeira arte de curar e que requer a maior certeza e integridade morais, infelizmente parece tornar-se ambígua e incerta em seus resultados, perdendo todo seu valor. Os falsos dados colhidos, tomados pelos médicos homeopatas, num certo momento, como verdadeiros, só têm que, em seu emprego, resultar em prejuízos enormes para o doente” (Nota ao § 143, p. 239).

Hahnemann também estava atento ao poder da sugestão e recomendava que, tanto na anamnese dos doentes como na coleta de informações patogenéticas, dever-se-ia evitar “sugerir a resposta através da formulação da pergunta, ou, então, fazer com que tenha que responder simplesmente sim ou não; caso contrário, este será induzido a afirmar ou negar algo inverídico, incerto ou realmente existente, seja por comodismo, seja para agradar o entrevistador” (§87, p. 193). Para obter sintomas tão precisos quanto possível, cada participante tinha um caderno de anotações de bolso, no qual escrevia todas as sensações e mudanças imediatamente após sua ocorrência. Aos voluntários era solicitado que repetissem a descrição das mudanças sem consulta a este caderno durante a entrevista pessoal com ele. Se as versões variassem, Hahnemann recomendava no parágrafo 116 que o diretor do experimento confrontasse o voluntário com ambas versões e o convidasse a escolher e confirmar a afirmação que estava mais próxima da verdade.

Hahnemann encontrava-se com os voluntários que estavam participando em seus ensaios, a maioria amigos e pessoas que assistiam às suas conferências (Haehl, 1983), diariamente ou a cada dois ou três dias para interrogá-los sobre os seus sintomas. Ele estava ciente da impossibilidade de existirem voluntários absolutamente saudáveis, recomendando que quaisquer indisposições menores surgidas durante os EPHs que deixassem os experimentadores em dúvida, ou não se confirmassem, deveriam ser adicionadas entre parênteses (Hahnemann, 1936). No prefácio da sua *Materia Medica Pura*, ele sugeriu a rejeição de todos os sintomas desenvolvidos depois de alguma circunstância extraordinária que pudesse afetar os resultados.

Hahnemann advogou vários procedimentos para controle de erros sistemáticos, como uso de um único medicamento por vez, emprego de substâncias puras, seleção cuidadosa de voluntários confiáveis e íntegros (amigos bem conhecidos e simpatizantes da homeopatia), pesquisadores atentos e que evitassem suggestionar os voluntários, supervisão rigorosa dos

resultados, controle de algumas variáveis de confusão como dieta, estilo de vida, consumo de café, bebidas alcoólicas e medicamentos.

Uma análise de seus escritos, numa perspectiva histórica, aponta claramente para o zelo metodológico de Hahnemann ao lidar com informações patogenéticas advindas de EPHs, pois elas constituiriam a base da prescrição do médico homeopata. No parágrafo 144 da última edição do *Organon*, ele assim descreve como deve ser a matéria médica: “De tal matéria médica, deve-se excluir totalmente tudo o que seja conjectura, mera afirmação ou ficção; tudo deve ser a pura linguagem da natureza, cuidadosa e seriamente interrogada” (p.239). Sua intenção, portanto, sempre foi a de incluir apenas informações válidas, confiáveis e úteis para a prática da homeopatia. Em síntese, pode-se concluir que Hahnemann, desde o início, propôs a melhor metodologia possível, em sua época, para desenvolver os EPHs, base experimental da homeopatia.

3.2 INFORMAÇÕES PATOGENÉTICAS DEVEM SER VÁLIDAS E ÚTEIS

Apesar dos cuidados metodológicos tomados por Hahnemann ao propor a realização dos EPHs, vários problemas metodológicos, com implicações sérias nos resultados obtidos, têm sido apontados por investigadores interessados no aprimoramento da matéria médica homeopática. Em relação aos próprios relatos toxicológicos, Hughes no final do século XIX, aponta a inclusão de sintomas bastante duvidosos que foram incluídos por Hahnemann em suas publicações originais, após consulta à literatura citada por ele e análise crítica da associação do mesmo com a substância (Allen, 1982). Indo mais além, Hughes aceita os sintomas patogenéticos publicados no *De Fragmenta Viribus* e na *Matéria Médica Pura*, mas também questiona a inclusão de sintomas obtidos de seus pacientes, no livro *Doenças Crônicas*, após a ingestão de medicamentos homeopáticos, incorrendo assim na falácia *post hoc, ergo propter hoc* (Hughes, 1912).

Os voluntários que participaram dos EPHs coordenados por Hahnemann também foram objeto de escrutínio. Vários autores compararam os sintomas descritos pelo mesmo experimentador com diferentes substâncias e registraram que vários destes sintomas estavam repetidos nos medicamentos testados pelo voluntário, deixando dúvidas sobre a atribuição do

sintoma ao medicamento testado ou ao próprio voluntário. O próprio filho de Hahnemann, que testou 28 medicamentos, acusou vertigem em 13 diferentes medicamentos (Bodman, 1964). Em vários aspectos Hahnemann também não aplicou o que prescreveu para a execução de EPHs: não há registro de mulheres como voluntárias em seus experimentos, realizados com discípulos, numa época em que mulheres não eram admitidas em escolas médicas. A inclusão de mais de 11.000 sintomas na *Matéria Médica Pura e Doenças Crônicas* entre 1828-36, subscritas por um misterioso NG, após experimentar 21 medicamentos nas suas filhas e num grupo de alunas de sua esposa, foi criticada por um médico parisiense em artigo publicado em 1861 (levando ao que Hughes chamou de “fábrica de sintomas”).

Após o diagnóstico, providências concretas e pioneiras foram adotadas por uma parcela de pesquisadores da homeopatia. Em 1881, um grupo de cinco médicos homeopatas fundou, em Baltimore, um Clube de Investigação Médica. O grupo propôs que todo ensaio em voluntários sadios deveria ser precedido por um período de pré-observação para preparar o voluntário para melhor apreciar o valor patogenético das muitas manifestações que provavelmente iriam ocorrer durante o ensaio. Além disto, eles sistematizaram um processo indutivo, analítico e sintético, de julgamento das informações patogenéticas já publicadas, incluindo apenas medicamentos experimentados em pelo menos dez voluntários e selecionando sintomas relatados por pelo menos dois voluntários. Como resultado deste trabalho, os autores notaram que os EPHs de Hahnemann, com raras exceções, foram excluídos do livro que eles elaboraram e que apropriadamente denominaram de *Uma Matéria Médica Patogenética* (The Medical Investigation Club of Baltimore, 1895).

Pouco tempo após, Bellows (professor de Otologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Boston) realizou entre 1901 e 1903, com o apoio da Sociedade Homeopática Americana de Oftalmologia, Otologia e Laringologia, o primeiro estudo multicêntrico duplo-cego para comparar os efeitos patogenéticos da *Belladonna* (principalmente em tintura-mãe) com os do placebo em 53 voluntários distribuídos em 11 centros de teste nos EUA. No prefácio do livro em que descreve os resultados (Bellows, 1906) assim se expressa aos seus colaboradores:

“Em relação ao trabalho deste ensaio patogenético já referi, em outro lugar, ter empregado a analogia dos pescadores construindo suas redes. Primeiro foi a construção da própria rede, e este foi o trabalho de muitos meses, pois seu tamanho é grande, sua malha é pequena, e sua

forma é nova e peculiar. Depois veio o lançamento da rede em nossa inexperiência, o árduo trabalho de puxar, o difícil carregamento em terra firme, e a exaustiva separação dos peixes. E agora nós estamos todos juntos na praia com nosso trabalho feito. Nossos peixes são mostrados de modo que possam ser melhor vistos. Nossa rede está aberta para inspeção. Permitam-nos sentir a mão da congratulação. Permitam-nos escutar o que “eles dizem” sobre nossa pescaria. Vamos ver quem será o próximo a usar a rede”.

Os peixes capturados na rede, usando a metáfora sugerida por Bellows, podem ser de diferentes tamanhos e aspectos na dependência do tamanho da malha e forma da rede empregada. Bellows muito acertadamente ponderou que eles deveriam ser pequenos para que pudessem ser aplicados critérios mais rigorosos para a seleção dos sintomas patogénéticos, os quais não seriam mais completamente dependentes do julgamento pessoal do diretor do EPH. A intensidade com que o pesquisador busca o sintoma ou informação pode ser um outro fator a ser considerado, pois um EPH de sucesso é o que revela um grande número de sintomas com aplicação clínica ou que confirma sintomas já relatados na literatura (em alguns casos, como o Sulphur, a riqueza de manifestações descrita na matéria médica é tão extensa que possivelmente incluirá a maior parte dos sintomas manifestados por sujeitos que participem de EPH com fins confirmatórios).

Na década de 80, um grupo de médicos franceses fez uma reanálise das patogenesias de alguns medicamentos bastante usados pelos homeopatas e citados na Enciclopédia de Allen (obra de referência em matéria médica). O resultado é compatível com o do grupo de investigação de Baltimore, 100 anos atrás: houve uma sensível diminuição no número de sintomas incluídos na Enciclopédia de Allen, com uma taxa de 22% de confirmação daqueles anteriormente incluídos para os cinco medicamentos estudados (Jouanny, 1983).

Numerosos achados na literatura médica e homeopática também mostraram que uma pessoa “normal” ou supostamente saudável pode relatar sintomas sem o uso de medicamentos¹¹, quando usou placebo nos ensaios clínicos fase 1 (Sibille et al., 1992; Rosenzweig et al., 1993; Nony et al., 1994) ou em EPHs (Clover et al., 1980; Walach, 1993). Foram relatadas agravações repetidas no único paciente usando placebo que completou um ano de seguimento em um ensaio duplo cego sobre proctocolite (Jansen et al., 1992). Alterações triviais e cotidianas no estado de saúde são relatadas por todos os indivíduos, em escala variável, e representam ajustes homeostáticos do organismo às dinâmicas condições de vida de qualquer ser humano.

Estudo recente no Brasil com alunos de medicina, aparentemente hígidos, mostrou uma elevada incidência de alterações no estado de saúde, numa observação retrospectiva de sete dias, sendo maior a proporção de sintomas relatados pelo grupo das mulheres. A incidência média de sintomas foi de 7,2 por indivíduo, com variação de 1 a 20. As alterações foram, em sua maioria, de natureza leve e não-continuada, sendo que 38% delas representavam mudanças somáticas, 35% mudanças mentais e 27% sintomas gerais, em geral similares às associadas com o uso de placebo em estudos clínicos controlados. Manifestações moderadas ou graves das alterações, bem como a intermitência de quase 60% delas, mostram que elas podem ter uma interpretação difícil em estudos patogenéticos se não forem adequadamente acompanhadas (Dantas, 2004).

Os resultados desta enquête justificam a necessidade de usar técnicas apropriadas de controle, discriminando sintomas comuns ao voluntário dos sintomas novos possivelmente provocados pelo medicamento testado. Estratégias de minimização de erros, como uso de grupo placebo comparativo, voluntários sem relação de dependência com o pesquisador e que desconhecem o que estão usando, supervisores que desconhecem a substância testada e quem está usando o placebo ou medicamento, balanceamento dos grupos em termos de gênero, uso de instruções padronizadas, período de pré-observação com e sem placebo, definição prévia de diretrizes para seleção de efeitos patogenéticos, critérios claros de inclusão e exclusão, randomização e supervisão moderada, foram propostas por Dantas (1996), e estão sumarizadas no quadro 1:

Quadro 1 - Falhas metodológicas nos EPHs de Hahnemann e propostas de estratégias de minimização.

Falhas Metodológicas	Consequências	Estratégias de minimização
Ausência de grupo controle	Superestimativa dos efeitos do medicamento (sintomas habituais dos voluntários + sintomas ao acaso+ sintomas do medicamento)	Uso do grupo placebo <i>comparativo</i>
Uso de amigos bem conhecidos e ouvintes de conferências como voluntários (simpatizantes)	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito placebo para agradar o pesquisador/'mestre')	Uso de voluntários não-subservientes + comparação com placebo + voluntários 'cegos' quanto ao medicamento
Voluntários informaram que estavam usando um medicamento para observar os efeitos sobre eles	Superestimativa dos efeitos do medicamento (expectativa + efeitos condicionadores)	Uso de placebo e medicamento de forma cega + padronização de instruções imparciais
Registrar todas as queixas, sintomas e mudanças observados durante a ação do medicamento, mesmo que a pessoa tenha notado sintomas semelhantes em si próprio em momento consideravelmente anterior	Superestimativa dos efeitos do medicamento (sofisma por falsa causa - <i>post hoc ergo propter hoc</i> + sintomas que ocorrem naturalmente)	Uso de um grupo comparativo usando placebo + comparação entre sintomas nos dois grupos e a partir de um período de pré-observação + critérios pré-definidos para seleção de efeitos patogénéticos
Ausência de 'mascaramento/ cegueira' nos voluntários ou nos supervisores do ensaio	Superestimativa dos efeitos do medicamento (percepção seletiva + efeito dos investigadores)	Estudo duplo cego de voluntários e supervisores + julgamento causal por voluntários
Supervisão rigorosa e entrevistas diárias (ou a cada 2-3 dias) com os voluntários + registro diário em um caderno de bolso	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito Hawthorne + viés por revocação)	Supervisão moderada + seleção aperfeiçoada de indivíduos + perguntas padronizadas
Proibição imediata de café, chá, temperos e bebidas alcólicas (ou drogas medicinais)	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeitos de abstinência, superficialização de sintomas ocultos...)	Observação rotineira de voluntários; definição de critérios claros de exclusão para grandes usuários de bebidas alcoólicas ou drogas.
Definição vaga de voluntários saudáveis => inclusão de voluntários não-saudáveis	Superestimativa dos efeitos do medicamento (voluntários registrando sintomas relacionados à doença anterior e atual)	Definição prospectiva de voluntários saudáveis com critérios claros de inclusão e exclusão para voluntários + uso de questionário validado.
Sem escolha aleatória de voluntários	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito dos investigadores)	Randomização

A validade e confiabilidade dos resultados de ensaios patogénéticos homeopáticos depende intensamente de três aspectos: seleção de uma amostra quantitativamente suficiente de

voluntários saudáveis e honestos, uso de desenhos experimentais sensíveis e bem controlados que minimizem os erros sistemáticos e aplicação de critérios claros, pré-definidos, para seleção dos efeitos patogénéticos a serem atribuídos ao medicamento testado. Além disto, a qualidade da supervisão e o estilo de interação com os voluntários deve ser conscienciosamente planejado, e descrito, bem como a definição dos instrumentos de coleta e mensuração dos efeitos. Por fim, cabe lembrar a necessidade de publicar relatos de boa qualidade e que possam ser, no futuro, reproduzíveis.

A excessiva autonomia do diretor do EPH, selecionando os sintomas que lhe aprouverem sem critérios claramente definidos no início do estudo, também deve ser eliminada para a obtenção de resultados mais confiáveis e menos viciados. É fácil entender a produção prolífica e crescente de sintomas na *Materia Medica Pura* de Hahnemann se aceitarmos que voluntários geralmente tendem a se comportar conforme as expectativas e condicionamento dos investigadores (Voudoris et al., 1990; Fillmore & Vogel-Sprott, 1992). Além disso, sintomas subjetivos e funcionais são as mudanças mais freqüentemente relatadas em EPHs e esta é a situação em que o duplo cego é mais importante. Em adição ao uso obrigatório do placebo em todos os voluntários, numa fase inicial ou durante a experimentação, têm sido também propostos vários filtros, aplicados sucessivamente, para atribuição de causalidade que se valem de informações do observador, do supervisor ou de índices patogénéticos especificamente construídos (Fisher & Dantas, 2001). Entretanto, tem-se observado ainda hoje uma significativa parcela de EPHs produzidos quase que totalmente segundo as regras metodológicas ditadas por Hahnemann, há duzentos anos atrás.

O poder da tradição também é muito grande, particularmente na homeopatia. Allen, apesar das críticas de Hughes aos resultados das EPHs de Hahnemann, solicitou que elas fossem todas mantidas (o que Hughes fez, mas colocando-as entre colchetes para alertar que não haviam sido verificadas). Da mesma forma, esta tradição tem se continuado com o gesto mecânico de apenas agregar mais sintomas à matéria médica e aos repertórios homeopáticos por parte da maioria dos autores modernos, com poucas exceções. Cabe levantar, neste aspecto, a questão da responsabilidade ética e legal que marca a disseminação de informações, para uso médico e em situações críticas, de informações que foram inadequadamente coletadas e verificadas, podendo levar a enganos e erros. Em especial,

quando se reconhece que os médicos são insuficientemente treinados, nas escolas médicas e nos seus cursos de pós-graduação, para analisar criticamente a literatura científica.

Os repertórios homeopáticos são obras de referência no trabalho do médico homeopata, consistindo na descrição de todos os sintomas para os quais medicamentos podem estar associados, organizados em diferentes seções. Interesses comerciais podem estar guiando a orientação aditiva, e acrítica, de novos sintomas advindos de EPHs metodologicamente deficientes, ou de inclusões após atendimentos clínicos sem os devidos cuidados metodológicos para confirmar ou desconfirmar sintomas. Por outro lado, autores pressionam no sentido de terem suas informações incluídas nos repertórios. Esta tendência já havia sido observada na crítica feita por Kent, renomado autor de repertório homeopático, a outro autor, Gentry, por não ter incluído mais do que 40% de sua matéria médica no seu repertório de concordância, ao que este respondeu que apenas inseriu sintomas clínicos repetidamente verificados e sintomas patogenéticos característicos. A este respeito, vale lembrar mais uma vez a lição do Clube de Investigação Médica de Baltimore, na introdução do seu livro: "fatos clínicos simples que verifiquem o poder curativo de um medicamento podem ser tão confiáveis, a priori, como uma informação patogenética, mas a dificuldade está em prová-los como *fatos*".

Desde Hahnemann até hoje, ao lado de atitude conservadora no lançamento de novos medicamentos, tem-se adicionalmente observado o crescimento no número de sintomas patogenéticos de medicamentos homeopáticos. Um aspecto crucial nesta decisão clínica relaciona-se à confiabilidade dos sintomas apresentados em repertórios homeopáticos e livros de matéria médica. Com o desenvolvimento da informática e a comercialização de softwares de repertórios homeopáticos, esta tendência tem se fortalecido, fundamentada no falso apelo comercial do 'quanto mais melhor'.

Um exemplo pode ser observado com o medicamento *Pulsatilla nigricans*, um dos mais prescritos, proposto pelo próprio Hahnemann. Foram realizadas 25 experimentações, 11 das quais citadas por Hahnemann, a maior parte com doses ponderais ou desconhecidas. Hahnemann identificou inicialmente 309 sintomas (expandidos para 1.154 em sua última edição da matéria médica), Allen aumentou para 1.323 e Jouanny, após análise crítica, aceitou apenas 588 sintomas. Entretanto, em diferentes versões eletrônicas de repertórios

homeopáticos, este número variou de 6.100 a 7.700 sintomas, de acordo com estudo não-publicado do autor desta tese. *Pulsatilla*, porém, é um medicamento com poucos efeitos toxicológicos ou medicinais, e num EPH mais controlado, que se realizou na década de 80, não se pôde associar nenhum sintoma com o medicamento.

Estes dados tornam-se extremamente preocupantes se analisados sob a perspectiva da incerteza que permeia a prescrição do medicamento homeopático mais indicado para determinado caso, confundindo o médico e aumentando ainda mais uma incerteza que pode sabotar a confiança na patogenesia do medicamento. Refletem uma situação crônica que tem minado o campo do conhecimento homeopático, exigindo providências imediatas para correção do atual estado de informações na área patogénica, notadamente no que se refere aos repertórios homeopáticos como compiladores de todos os sintomas-base para prescrição.

A questão da validade e confiabilidade da matéria médica homeopática, ou seja, do conjunto de informações que fundamentam as prescrições de medicamentos homeopáticos, é crucial para o sucesso da prática clínica e para o desenvolvimento de pesquisas clínicas reproduzíveis e confiáveis. McIntyre e Popper (1983), na introdução de seu artigo sobre a atitude crítica em medicina e a necessidade de uma nova ética, escreveram:

“Enganos acontecem em medicina como em outros setores da vida. As suas consequências podem ser triviais, mas freqüentemente são sérias e podem ser catastróficas.... Medidas podem ser tomadas para corrigir erros mas, em muitos casos o engano é irrevogável; o único benefício é a prevenção de erros semelhantes no futuro”.

Os EPHs constituem uma das fontes de dados usadas para construir a farmacologia homeopática ou matéria médica, e merecem uma avaliação mais completa e crítica sob o aspecto metodológico. Em especial, deve-se valorizar no atual momento a questão da validade e confiabilidade dos efeitos patogénicos obtidos nos EPHs, analisando-se os seus resultados em função do tipo de método utilizado. Daí decorre a proposta de realização de revisão sistemática dos EPHs publicados modernamente em diferentes idiomas, nas últimas cinco décadas a partir de 1945, num contexto amplo de colaboração internacional entre pesquisadores da área.

MÉTODO

4. MÉTODO

4.1. Estratégias de busca para identificação dos estudos relevantes

A busca dos estudos publicados foi realizada por meio de levantamento em bases bibliográficas especializadas (HOMINFORM - British Library of Homoeopathy, HOMEINDEX – Biblioteca Brasileira de Homeopatia), consulta a companhias farmacêuticas (Laboratoires Boiron, na França, e Deutsche Homeopathie Union, na Alemanha), busca manual em livros e revistas, consulta cruzada de referências bibliográficas e contatos com peritos na área.

4.2. Critérios de seleção

Inclusão – Foram incluídos apenas estudos publicados de EPHs, independente do número de voluntários, desenho experimental ou medidas de desfecho clínico usadas para avaliar os efeitos patogenéticos. Foram incluídas publicações de ensaios em que foram usados medicamentos diluídos e dinamizados, de acordo com a farmacopéia homeopática, para observação de mudanças nos voluntários humanos que supostamente seriam resultantes da exposição a um determinado medicamento homeopático. Foram também incluídas publicações de EPH em periódicos, livros e anais de congressos e conferências homeopáticas publicadas nas cinco décadas compreendidas entre 1945 e 1995. A decisão de inclusão era tomada pelos autores de acordo com o protocolo de revisão. Apenas foi aceita informação de domínio público na forma escrita.

Exclusão – Foram excluídas publicações sobre EPH que não constituíam relatos de experiências patogenéticas originais, bem como relatos de EPH em animais. Artigos traduzidos que foram publicados em outro idioma também foram descartados, sendo incluídos apenas os artigos originais em seus respectivos idiomas. Publicações múltiplas de dados idênticos também foram excluídas. Estudos patogenéticos em que foram administradas exclusivamente tinturas-mães foram excluídos da análise pela ausência de elementos próprios da farmacotécnica homeopática.

4.3 Métodos de avaliação

Cada publicação foi analisada independentemente por dois revisores, de acordo com critérios pré-definidos usando um formulário padrão com 86 questões contendo múltiplas alternativas de resposta e uma questão final aberta para críticas em relação ao método. Os revisores foram escolhidos por sua experiência na condução de EPH ou experiência clínica utilizando medicamentos homeopáticos com fluência nos idiomas selecionados.

O formulário foi elaborado para coletar informações relevantes sobre o local, voluntários, desenho experimental, resultados, avaliação e interpretação dos resultados dos EPH. Para cada publicação foram coletados os dados bibliográficos, descrição do contexto em que se realizou o ensaio, substância testada, método de preparação, voluntários incluídos no estudo, detalhes do desenho experimental, avaliação dos desfechos clínicos, apresentação e interpretação dos resultados e comentário pessoal crítico, de forma sintética. Desistências, metodologia do estudo, presença de efeitos adversos, percentagem de voluntários sensíveis e número de efeitos atribuídos em cada EPH também foram extraídos. Elementos importantes para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios foram inseridos ao longo do questionário.

4.4. Desenvolvimento de formulário para extração dos dados

Um formulário preliminar de avaliação foi desenvolvido, com 75 ítems, e enviado para comentários e sugestões adicionais aos revisores que concordaram previamente em participar do estudo. Um segundo formulário com 79 ítems foi enviado para todos os revisores para um estudo-piloto usando três publicações de EPHs originalmente publicados em inglês. Estes três artigos foram selecionados com base em suas diferenças metodológicas: um auto-ensaio, um ensaio randomizado duplo-cego controlado com placebo que usou diferentes diluições do mesmo medicamento e um ensaio randomizado duplo-cego placebo controlado de um medicamento numa determinada diluição. Novas sugestões e comentários foram incorporados na versão final do formulário, que passou a contar com 86 ítems em questões fechadas e uma pergunta aberta para críticas metodológicas referente ao artigo.

O formulário de extração dos dados foi elaborado para oferecer, em primeiro lugar, uma perspectiva analítica dos ensaios em relação à sua validade e, secundariamente, um julgamento objetivo e subjetivo mais elaborado sobre a qualidade metodológica e a utilidade clínica baseados nas opiniões dos revisores.

4.5. Conteúdo do formulário

Para cada medicamento foram registrados o nome, diluição, método de diluição, apresentação, dose, frequência diária, repetição de doses, duração total do ensaio, número de períodos ativos de tratamento e duração por voluntário (em dias), fonte original do medicamento, modo de preparação e responsabilidade pela mesma. Em relação à população do estudo foram coletados o número inicial e final dos voluntários, raça, sexo, idade, ocupação, número de voluntários que atuaram como controle, percentagem de voluntários sensíveis, critérios de inclusão e de exclusão, avaliação do estado de saúde antes da inclusão no ensaio, treinamento dos voluntários, características pessoais, características físicas, consentimento esclarecido e método de recrutamento (ver anexo 2). Alguns ensaios relataram o uso de diferentes diluições num mesmo voluntário, considerado nesta revisão como um único voluntário para fins de determinação do tamanho da amostra.

O método de estudo foi avaliado por meio de extração de dados sobre aprovação do protocolo por Comitê de Ética, direção/supervisão, randomização, geração da sequência de sujeitos no ensaio, ocultamento da alocação, mascaramento dos voluntários e supervisor(es), uso de placebo, período de observação pré-ensaio com ou sem placebo, placebo diferenciável do verum, dinamização do placebo, grupo comparativo, cruzamento de grupos, período de observação pós-ensaio, administração dos efeitos adversos e regras para interrupção do uso do medicamento. A avaliação de cada ensaio foi realizada por meio da coleta de dados sobre uso de diário de sintomas, tipo de diário, entrevista inicial (tomada do caso / coleção de sintomas prévios), entrevista de seguimento, uso de exames complementares, uso de testes psicológicos, abandono ou desistência de voluntários, razão do abandono, abandono por efeitos adversos graves, presença de efeitos adversos, categorias pré-definidas para avaliação dos atributos de um sintoma.

Para a apresentação dos resultados foram extraídos dados sobre a frequência dos sintomas na amostra, descrição completa dos sintomas, apresentação analítica, cronologia dos sintomas, caráter dos sintomas, localização dos sintomas, duração, início, intensidade, modalidades, presença de sintomas concomitantes, inclusão de sintomas prévios que melhoraram durante a execução do ensaio, relatório detalhado dos voluntários individualmente e uso de tabelas e gráficos de sintomas.

A forma de interpretação dos resultados pelos autores constou de itens que averiguaram a existência de critérios pré-definidos para inclusão de efeitos patogenéticos, uso de estatística descritiva (medidas de tendência central e dispersão dos dados), uso de testes estatísticos e presença/número de sintomas patogenéticos significativos atribuídos ao medicamento.

Finalmente, cada revisor foi convidado, ao final de cada avaliação, a fazer um julgamento pessoal, com base exclusivamente no ensaio publicado, respondendo às seguintes perguntas:

Questão 81 - Você pensa que os sintomas atribuídos ao medicamento são confiáveis?
(com 6 opções, de certamente até definitivamente não)

Questão 82- Você usaria esta informação em sua prática clínica para prescrever este medicamento a um paciente? (com 6 opções, de certamente até definitivamente não)

Questão 83 - Sob uma perspectiva metodológica, você julga este relato de EPH como: completamente confiável, muito confiável, confiável, pouco confiável, completamente não-confiável

Questão 84 - Comparado a outras publicações de EPH que você leu, você avalia este relato como: abaixo da média, na média, acima da média, muito acima da média, excelente.

Para as questões 81 e 82, as opções foram certamente, quase certamente, provavelmente, possivelmente, com sérias reservas, definitivamente não, não é possível responder, além de outra alternativa para a inexistência de sintomas atribuídos ao medicamento. Uma questão final, aberta, perguntava sobre as principais críticas metodológicas dos revisores para cada estudo.

4.6. Apreciação e resolução das discordâncias entre os revisores

A extração dos dados foi realizada independentemente por dois revisores, usando o formulário previamente testado. Os resultados foram digitados num banco de dados e as discrepâncias observadas foram enviadas para consenso entre os autores, ou resolvidas diretamente pelo autor desta tese após análise do artigo. O número de efeitos patogénicos ou sintomas atribuídos ao medicamento foi também conferido. Algumas respostas necessitaram parcialmente de uma estimativa, por exemplo, o adequado mascaramento, a discriminação entre placebo e *verum*, incidência de sintomas na amostra e, em algumas poucas publicações, o número final de voluntários incluídos. Os revisores estimaram estes dados apenas se uma informação útil estivesse presente na publicação. Os dados foram então revisados e usados para o quadro sintético dos EPH publicados.

4.7. Classificação dos estudos

Indicadores ponderados e hierarquizados para avaliação da qualidade metodológica e grau de controle experimental foram desenvolvidos em função da heterogeneidade nos métodos e resultados. Tendo em vista a inexistência, até o momento, de indicadores de qualidade metodológica de EPH, foi desenvolvido um índice de qualidade metodológica (IQM), fundamentado em critérios metodológicos usualmente aceites para avaliação da qualidade de ensaios clínicos. O IQM fornece um escore mínimo de 4 e máximo de 16, obtido a partir da descrição de aspectos referentes a randomização, mascaramento de voluntários e investigadores, critérios de inclusão e exclusão no estudo e critérios pré-definidos para atribuição aos medicamentos dos efeitos patogénicos observados nos voluntários. A descrição da categoria em seu aspecto mais desejado recebeu pontuação 4 e a sua não-citação na publicação mereceu 1 ponto, conforme se pode observar no quadro 2:

Quadro 2 - Escore para avaliação da qualidade metodológica de ensaios patogenéticos homeopáticos

	<i>ESCORE</i>			
Componente	1	2	3	4
RANDOMIZAÇÃO	Não citada	Apenas citada, sem detalhes	Incompleta, com descrição apenas da forma de geração ou de ocultação	Completa, com descrição adequada dos modos de geração da sequência e de ocultação do esquema de alocação ou estudos com cruzamento
MASCARAMENTO	Não mencionado	Simples-cego	Duplo-cego sem verificação	Duplo-cego completo, com verificação após o término do estudo
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	Não mencionados	Um dos dois parcialmente citado	Um deles claramente citado ou os dois parcialmente citados	Claramente citados
CRITÉRIOS DE ATRIBUIÇÃO CAUSAL	Não mencionados	Pelo menos um definido	Definidos (de 2 a 4)	Definidos (mais de 4)

A avaliação dos critérios de atribuição causal considerou as seguintes alternativas: a) Ocorrência pouco tempo depois do uso do medicamento; b) Intensidade do sintoma; c) Duração do sintoma; d) Peculiaridade ou originalidade do sintoma (idiossincrático); e) Convicção íntima do voluntário de que o sintoma foi causado pelo medicamento; f) Comparação com sintomas produzidos pelo placebo; g) Desaparecimento de sintomas antigos ou atuais durante o ensaio; h) Incidência do sintoma em mais de um voluntário (confirmação em outros voluntários); i) Associação de modalidades ou sintomas concomitantes ; j) Reaparecimento do sintoma após re-exposição.

Os resultados dos escores foram ordenados em 4 classes, identificadas por algarismos romanos, que indicam em graus crescentes a qualidade metodológica do estudo. Publicações que obtiveram escores 4, 5 e 6 foram consideradas como sendo classe I, as com escores 7, 8, 9 e 10 foram incluídas na classe II, enquanto as que obtiveram escores 11, 12 e 13 integraram a classe III, sendo a classe IV composta por EPHs com escores compreendidos entre 14 e 16.

O julgamento subjetivo dos revisores sobre a validade, aplicabilidade e confiabilidade dos estudos, bem como a apreciação comparativa global, foi realizado por meio da codificação das alternativas possíveis em cada questão, sugerida por Pereira (1999), com a construção de uma escala iniciada sempre em 0, conforme o quadro 3:

Quadro 3- Codificação quantitativa das apreciações subjetivas dos revisores sobre os estudos

QUESTÕES	CODIFICAÇÃO NUMÉRICA
Você pensa que os sintomas atribuídos ao medicamento são verdadeiros?	Definitivamente não (0); Com sérias reservas (1); possivelmente (2); Provavelmente (3); Quase certamente (4); Certamente (5)
Você usaria esta informação em sua prática clínica para prescrever este medicamento a um paciente?	Definitivamente não (0); Com sérias reservas (1); possivelmente (2); Provavelmente (3); Quase certamente (4); Certamente (5)
Sob uma perspectiva metodológica, você julga este relato de EPH como:	Completamente não-confiável (0); Pouco confiável (1); Confiável (2); Muito confiável (3); Completamente confiável (4)
Comparado a outras publicações de EPH que você leu, você avalia este relato como:	Abaixo da média (0); Na média (1); Acima da média (2); Muito acima da média (3); Excelente (4)

4.8. Magnitude dos efeitos

Efeitos patogénéticos foram definidos como todos os eventos clínicos e resultados laboratoriais registrados pelos voluntários durante um EPH e relatados na publicação final.

Em outras palavras, constituem os sintomas relatados pelos autores que podem ser usados pelos médicos consultando pacientes com quadros sintomatológicos similares. A incidência de efeitos patogenéticos em cada ensaio foi calculada, quando possível, dividindo-se o número de voluntários com pelo menos um efeito patogenético pelo número total de voluntários que usaram o medicamento e que contribuíram para definir a patogenesia do medicamento. A incidência de efeitos patogenéticos por voluntário foi definida como o número total de sintomas atribuídos no estudo dividido pelo número total de indivíduos que tomaram o medicamento e foram incluídos na descrição final da patogenesia. Seria mais apropriado usar no denominador o número total de voluntários que relataram pelo menos um efeito patogenético, mas esta informação não estava disponível em grande número de estudos.

Foi incluído como efeito patogenético toda informação que pudesse ser adicionada no repertório homeopático como um sintoma a ser escolhido para o processo de repertorização como uma sub-rubrica independente. Por exemplo, “cefaléia com sensação de peso melhorada pela pressão” foi contada como um sintoma. Esta fragmentação do sintoma, coerente com o modo usual de operação dos médicos homeopatas, pode provocar um alto número de efeitos atribuíveis ao medicamento. Usou-se o sumário dos sintomas, quando existente nas publicações, para a contagem dos mesmos. Em casos raros há uma declaração explícita dos autores de que todos os sintomas, até aqueles com leves variações, estão relatados mesmo que com o risco de parecerem repetitivos.

4.9. Procedimentos gráficos e estatísticos

Foi feito um uso amplo de estatísticas descritivas, tabelas e análise visual dos dados, em função do caráter exploratório da revisão e para melhor compreensão geral dos dados coletados. Os dados foram armazenados num banco especialmente construído, usando o programa ACCESS[®] (Microsoft), originalmente na versão 2.0, sendo daí exportados para a análise estatística no programa SPSS[®] (versão 13.0) e elaboração de gráficos em EXCEL 2003[®] (Microsoft). Correlações foram usadas para explorar possíveis relações entre fatores associados à qualidade metodológica, com o propósito de geração de hipóteses, ao lado de análises de variância. Kappa foi usado para avaliar o grau de concordância dos revisores, nas questões referentes ao IQM, bem como em relação ao julgamento subjetivo da qualidade metodológica dos EPHs.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Foram analisadas 156 publicações que descreveram efeitos patogenéticos de 143 medicamentos testados em 2.815 voluntários no período de cinco décadas compreendidas entre 1945 e 1995. No total foram identificados 20.538 efeitos patogenéticos. Cento e dezesseis EPHs foram publicados em revistas médicas homeopáticas, 13 em anais de congressos, 11 sob a forma de livros e 16 em dissertações, monografias ou boletins informativos de instituições oficiais de pesquisa. Quinze (15) autores contribuíram para a publicação de 52% dos estudos. Os estudos incluídos eram bastante heterogêneos em relação aos métodos usados e à forma de descrição dos resultados.

Informações muito importantes para a análise e replicação futura de EPHs não constavam ou não foram coletadas em significativo número das publicações analisadas. O medicamento testado recebeu uma descrição completa da fonte original de sua preparação em 17 estudos e, destes, apenas 7 forneceram uma descrição precisa da forma como foram preparados (em alguns casos foi mencionado que a preparação do medicamento se deu de acordo com a farmacopéia homeopática do país). Não foram relatadas as razões para escolha do medicamento a ser testado em 30% das publicações. Em relação aos voluntários que participaram do estudo, não foram descritas as razões das desistências ou das diferenças entre os que participaram dos ensaios e os que relataram sintomas ao final. Outras informações úteis para o planejamento futuro de novos EPHs, como tempo de aparecimento dos efeitos após exposição ao medicamento, gravidade e duração dos sintomas não foram relatadas na maior parte das publicações. Alguns estudos com delineamentos aparentemente bem planejados, como os organizados pelo Central Council of Research (Índia), não foram adequadamente descritos em termos de métodos e resultados.

A publicação de EPHs, em todos os idiomas, cresceu quantitativamente ao longo das últimas décadas, em particular na última década analisada (aumento de quase 800% em comparação com a primeira década). A tabela 3 mostra o número de publicações incluídas, por idioma, no período de 1945 a 1995.

Tabela 3 - Número de publicações de EPHs por década e idioma no período de 1945 a 1995

Período	Idioma						TOTAL
	Inglês	Alemão	Holandês	Francês	Espanhol	Português	
1945 - 1955	9	0	0	1	1	0	11
1956 - 1965	11	1	0	0	0	0	12
1966 - 1975	16	3	0	0	0	0	19
1976 - 1985	16	9	1	2	0	0	28
1986 - 1995	32	20	16	8	6	4	86
TOTAL	84	33	17	11	7	4	156

Os estudos foram realizados principalmente na Índia (36 estudos) e Reino Unido (30), seguidos de Alemanha (17), Holanda (17), Austria (16), França (13), Estados Unidos (12), Mexico (9), Brasil (2), Nova Zelândia (2), Noruega (1) e Argentina (1).

5.1. Qualidade metodológica - A qualidade metodológica dos EPHs, avaliada de acordo com o IQM, foi muito baixa (mediana de 5 numa faixa possível de 4 a 16 pontos). A média global dos escores foi de 5,65, sendo o valor mínimo real de 4 e máximo de 13. Nenhum estudo obteve mais de 13 pontos, deixando vazia a classe metodológica IV, a de melhor qualidade. O Gráfico 1 mostra a distribuição dos estudos de acordo com o escore metodológico:

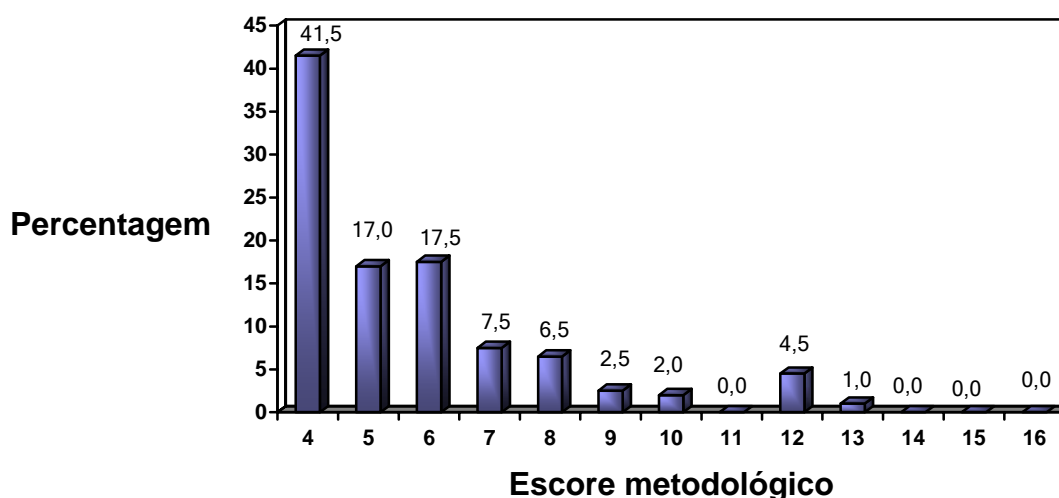


Gráfico 1 – Percentagem de publicações segundo o escore metodológico

A qualidade metodológica dos EPHs publicados mostra uma tendência ao surgimento de estudos de melhor qualidade metodológica no decorrer das diferentes décadas ($r_s=0,218$; $p=0,006$) bem como pequeno crescimento nos estudos de melhor qualidade metodológica nas últimas décadas. Nota-se, porém, amplo predomínio dos estudos de baixa qualidade metodológica em todos os períodos. O gráfico 2 ilustra esta evolução, apesar de não haver diferenças estatísticas significativas quando se comparam as médias dos escores nas várias classes no período de cinco décadas (ANOVA, $p=0,12$):

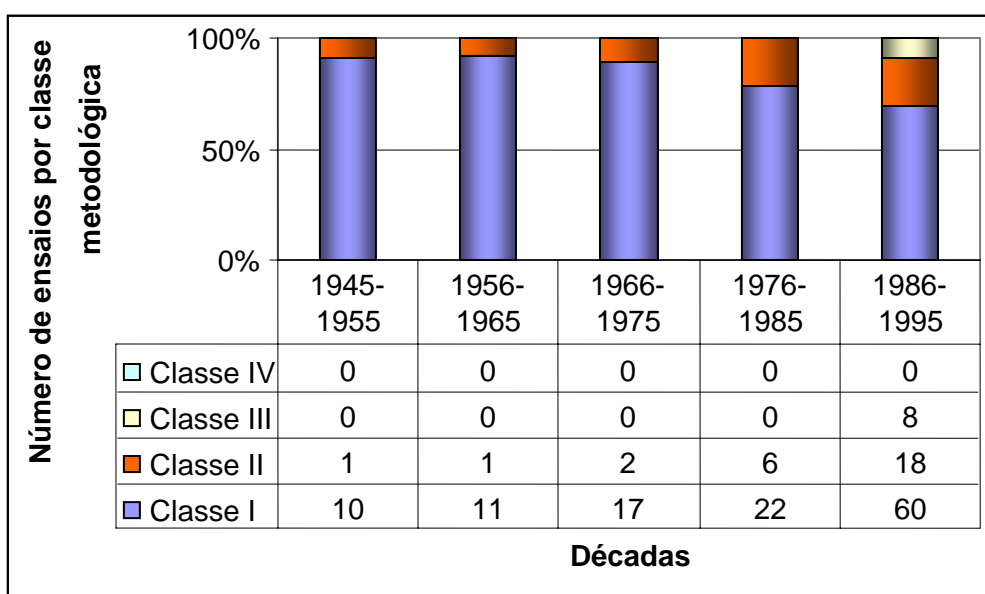


Gráfico 2 – Evolução da qualidade metodológica nas décadas de 1945 a 1995 (%)

Os escores metodológicos dos estudos apresentaram correlação positiva com o tamanho da amostra ($r_s=0,287$; $p<0,001$) e com a percepção de confiabilidade dos revisores ($r_s=0,375$, $p<0,001$), sendo porém negativa para o número de efeitos por voluntário ($r_s=-0,204$; $p=0,011$). A distribuição das respostas aos quatro componentes do IQM, nas várias classes metodológicas, é mostrada na tabela 4:

Tabela 4 - Distribuição dos estudos em cada década segundo os componentes do IQM

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	TOTAL
	n=120	n=28	n=8	n=0	156
RANDOMIZAÇÃO					
Não citada	119	17	5	0	141
Citada	1	5	1	0	7
Citada e incompleta	0	6	0	0	6
Completa	0	0	2	0	2
MASCARAMENTO					
Não citado	72	0	0	0	72
Simples-cego	28	7	0	0	35
Duplo-cego sem verificação	20	21	8	0	49
Duplo-cego completo	0	0	0	0	0
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO					
Não citado	113	9	0	0	122
Um citado parcialmente	4	8	0	0	12
Claramente citado ou dois parcialmente	3	11	2	0	16
Claramente citados	0	0	6	0	6
CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO					
Não citado	117	18	0	0	135
Pelo menos um	3	5	2	0	10
De 2 a 4	0	1	0	0	1
Mais de 4	0	4	6	0	10

A evolução dos indicadores responsáveis pelo escore final do IQM nas cinco décadas analisadas mostra um crescimento no uso do mascaramento ao longo dos anos, com uma leve tendência de melhoria nas duas últimas décadas (gráfico 3):

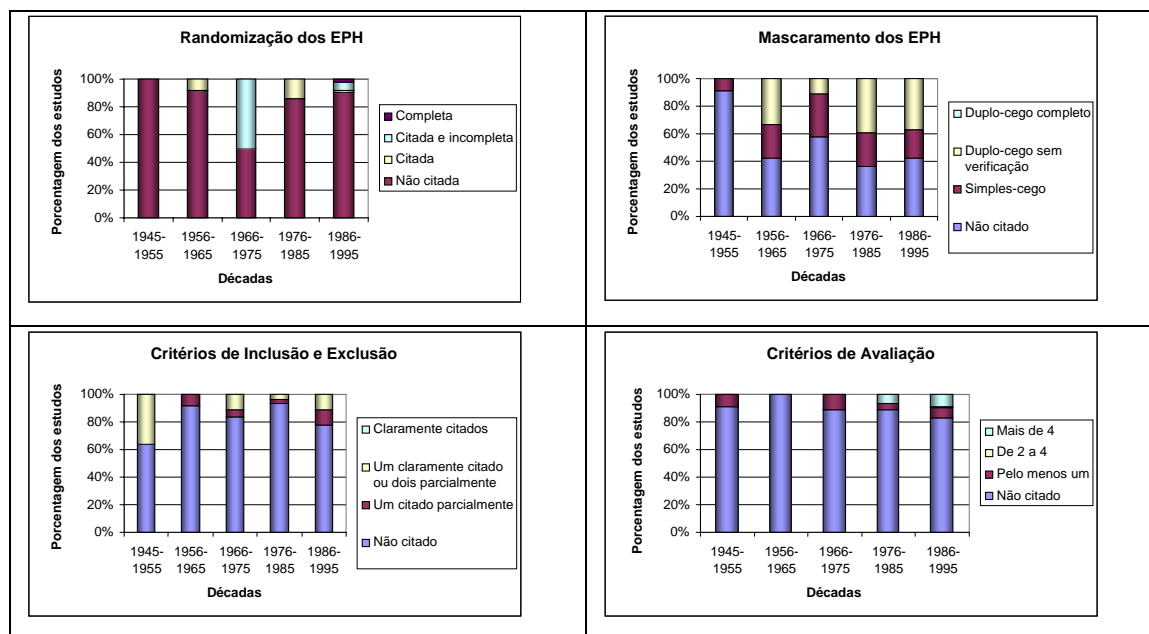


Gráfico 3. Evolução dos componentes individuais do IQM nas cinco décadas (em %)

A randomização foi descrita em apenas 15 estudos, datando o primeiro de 1961, sendo que 9 deles foram publicados entre 1985 e 1995. Somente dois estudos mencionaram como foi gerada a sequência dos voluntários no ensaio (programa computacional e tabela de números aleatórios). Raros estudos descreveram de forma clara o ocultamento da alocação, em geral por meio de código pré-definido a partir do qual os frascos eram identificados, porém a descrição citava apenas o uso de tais frascos sem a identificação do procedimento específico de ocultamento da alocação.

O mascaramento dos voluntários foi descrito em 83 estudos (53%) e o dos supervisores em 51 estudos (33%). O duplo-mascaramento foi registrado em 41 estudos (26%), enquanto o mascaramento exclusivo dos voluntários em 33 EPHs (21%). A verificação do conhecimento pelos voluntários, após o término da administração do medicamento, sobre a substância por eles usada, quando o placebo também foi administrado concomitantemente a outros membros do grupo ou ao próprio voluntário em momentos diferentes, não foi relatada em nenhum ensaio.

Os critérios de inclusão não foram citados em 78% das publicações. Naquelas em que foram mencionados, se basearam na história clínica (94%) e em exames complementares (53%),

seguido da aplicação de questionários de qualidade de vida e questionários psicológicos (11,7% cada). A avaliação do estado de saúde antes da admissão dos voluntários não foi relatada em 65% deles.

Em 134 publicações (86%) não foram mencionados critérios para selecionar os efeitos ou sintomas atribuídos exclusivamente ao medicamento testado (efeitos patogénéticos) de outros sintomas que poderiam não estar relacionados ao medicamento homeopático administrado. Entre os critérios de avaliação de efeitos patogénéticos empregados nos estudos de melhor qualidade destacaram-se a incidência do sintoma em mais de um voluntário (33%), seguido da intensidade do sintoma e sua peculiaridade ou originalidade (ambos com 28%).

Considerando os idiomas em que foram publicados mais de 10 estudos, há uma diferença estatisticamente significativa entre o holandês e os demais ($p=0,001$ para comparações múltiplas de Dunnet), conforme o gráfico 4:

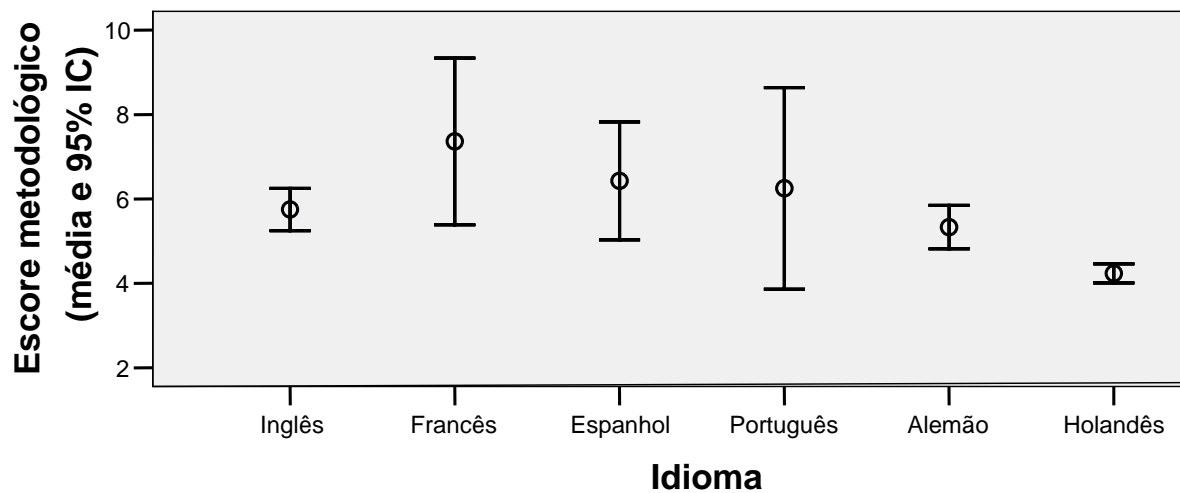


Gráfico 4. Média dos escores metodológicos por idioma de publicação

Julgadas sob a perspectiva de sua consistência científica, 40% das publicações foram consideradas como de baixa ou nula confiabilidade, conforme mostra o gráfico 5:

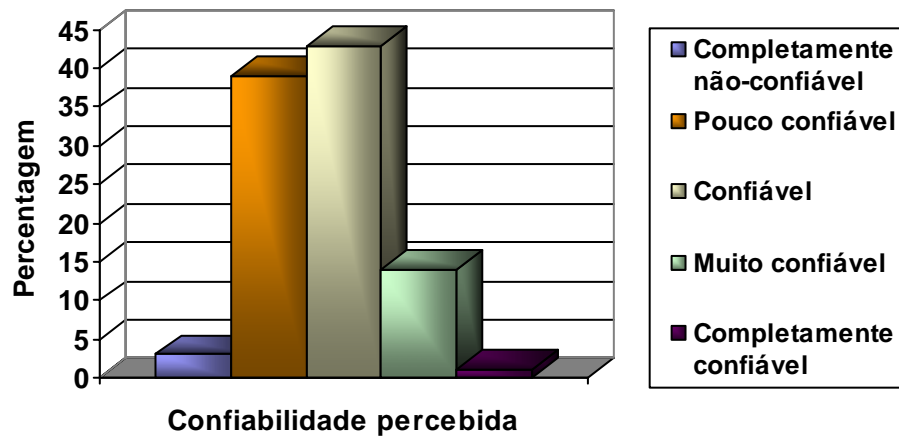


Gráfico 5 – Categorização dos EPHs pelos revisores segundo a qualidade metodológica

Comparando estes resultados com os obtidos na aplicação do IQM (gráfico 6) , observa-se que apenas estudos considerados confiáveis pelos revisores estão representados na melhor classe metodológica, embora nenhum dos 8 estudos com melhor score no IQM tenha sido considerado como completamente confiável e publicações consideradas como completamente confiáveis estejam mais presentes na Classe II do IQM. A correlação entre s escores metodológicos e a confiabilidade percebida foi positiva e significativa ($r_s=0,375$; $p<0,001$).

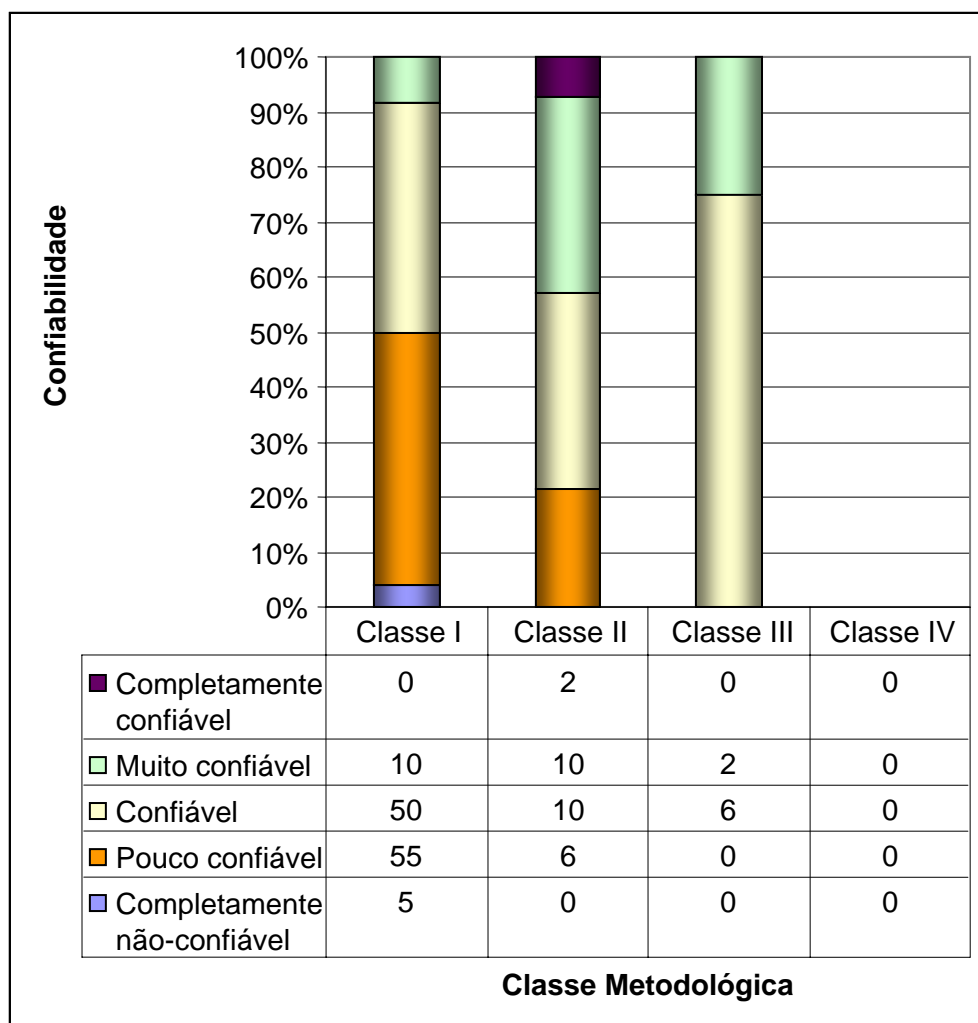


Gráfico 6 - Confiabilidade segundo revisores e classe metodológica dos estudos (em %)

Apesar disto, mais de 70% dos revisores (exceto um, todos médicos homeopatas com efetiva atuação clínica) aplicariam estas informações na prática clínica, prescrevendo o medicamento a pacientes que apresentassem sintomas semelhantes aos relatados na publicação (gráfico 7):

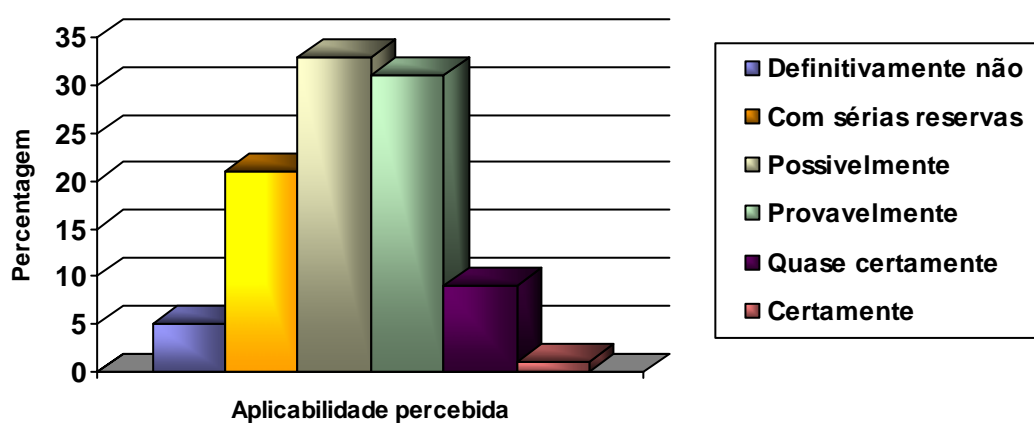


Gráfico 7 - Percepção de aplicabilidade clínica na opinião dos revisores

Confrontados com os escores obtidos com o uso do IQM, não se observou correlação significativa com os julgamentos sobre validade e aplicabilidade dos revisores, notadamente nos estudos incluídos nas classes I e II (gráfico 8):

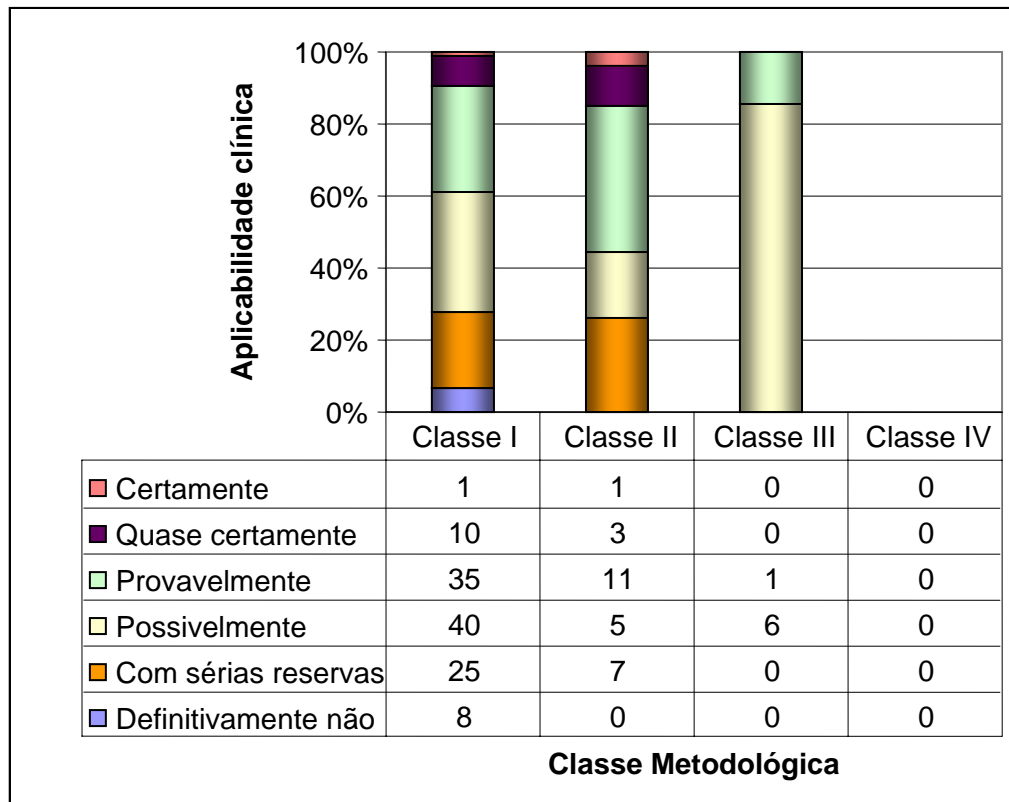


Gráfico 8 - Aplicabilidade clínica na opinião dos revisores e classe metodológica

Quando são comparados apenas os resultados da percepção subjetiva dos revisores há uma grande consistência. A validade e a confiabilidade estão positivamente correlacionadas ($r_s=0,681$; $p<0,001$), bem como a aplicabilidade clínica com a percepção de validade ($r_s=0,869$; $p<0,001$) e confiabilidade ($r_s=0,730$; $p<0,001$). O julgamento comparativo global sobre os estudos também se correlacionou positivamente com a aplicabilidade clínica ($r_s=0,548$; $p<0,001$), estando visualmente representado no gráfico 9:

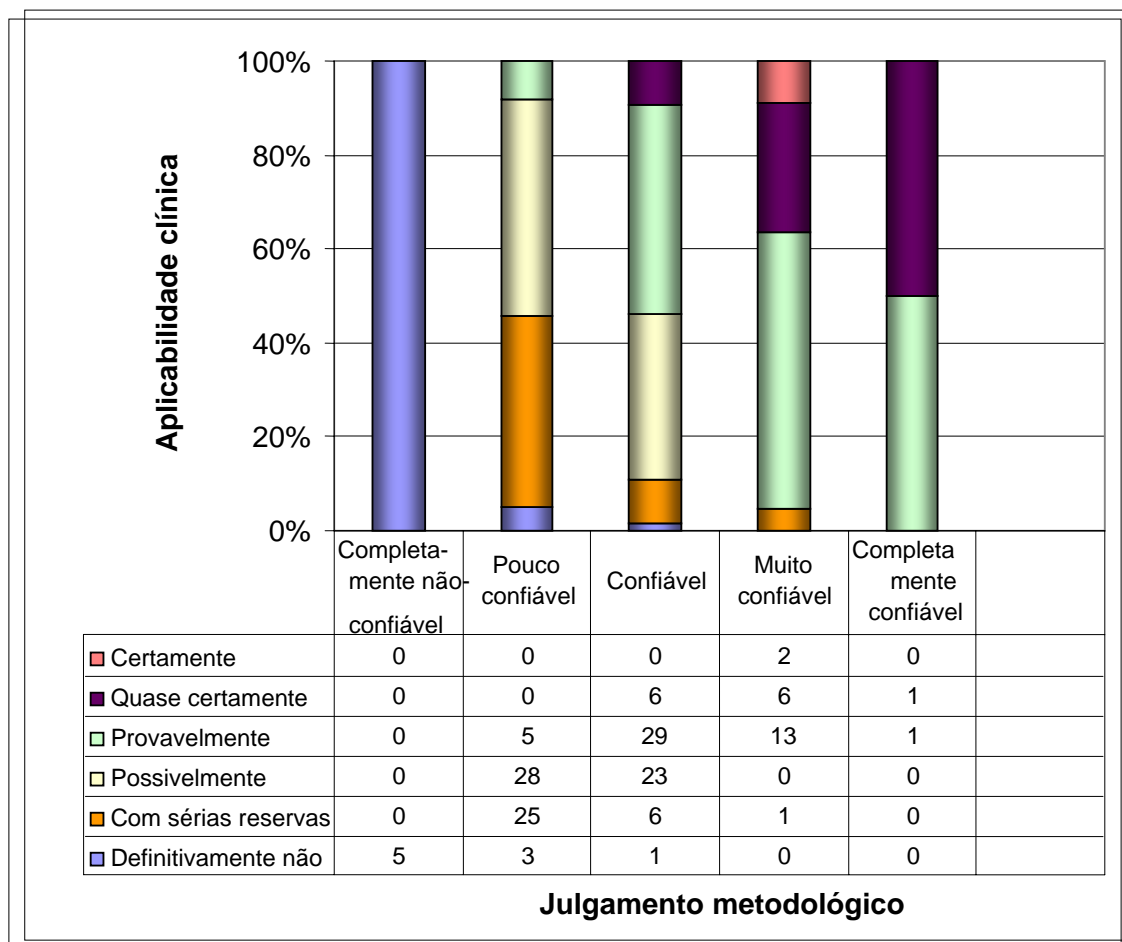


Gráfico 9 – Opiniões dos revisores sobre aspectos metodológicos dos EPHs e aplicabilidade clínica

A qualidade metodológica global de cada publicação também mereceu uma apreciação subjetiva dos revisores, de forma comparativa, por meio da questão 84. Os revisores opinaram que 51 % deles poderiam ser considerados como estando na média desejável, 13% foram julgados abaixo da média, enquanto 36% ficaram acima da média (22% acima e 14% muito acima da média). Há uma correlação positiva entre esta apreciação geral (quantificada após a conversão das respostas dos revisores, conforme descrito no método) e os escores obtidos por meio do IQM ($r_s=0,520$; $p<0,001$).

5.2. Incidência de efeitos patogenéticos – Com exceção de 3 publicações (2%), todas relataram a ocorrência de efeitos patogenéticos atribuíveis ao medicamento testado, independentemente do tipo de medicamento, diluição usada e número de voluntários. Em média foram descritos 132 efeitos por publicação, variando de 0 a 1.100 sintomas, com mediana de 88. Cada voluntário gerou, em média, 7,3 sintomas. O número médio de efeitos patogenéticos por voluntário foi negativamente correlacionado com a ausência de randomização ($r_s=-0,203$; $p=0,012$), mascaramento ($r_s=-0,171$; $p=0,034$) e tamanho da amostra ($r_s=-0,356$; $p<0,001$).

A susceptibilidade dos indivíduos à exposição de medicamentos homeopáticos foi variável, embora tenha sido observada, em todas as décadas, uma alta porcentagem de estudos em que todos os voluntários apresentaram sintomas atribuídos ao medicamento homeopático administrado. Em média, 84% dos voluntários que fizeram uso de medicamentos homeopáticos nas experimentações apresentaram um ou mais sintomas, sendo 100% a mediana dos 97 estudos em que foi possível calcular a sensibilidade dos voluntários aos medicamentos administrados. Em apenas um dos estudos foi mencionada, explicitamente, a inexistência de qualquer sintoma que pudesse ser atribuído ao medicamento testado. O gráfico 10 mostra a taxa de susceptibilidade dos voluntários em relação à classe metodológica dos EPHs:

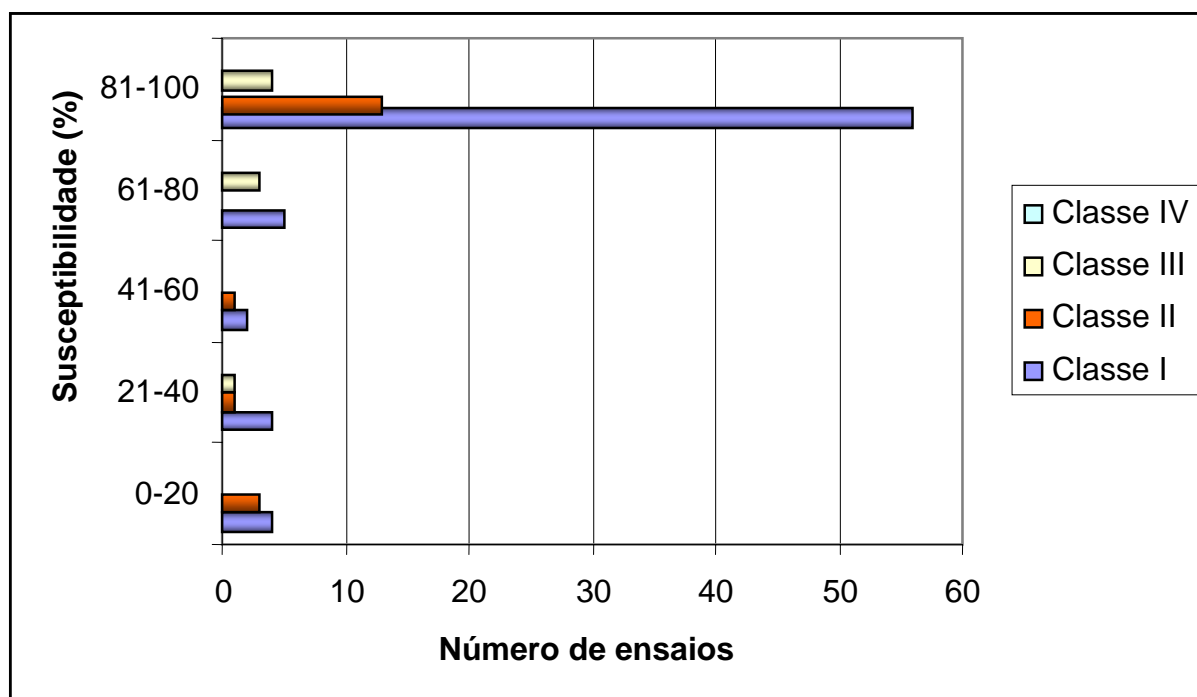


Gráfico 10. – Porcentagem de voluntários sensíveis segundo a classe metodológica

A incidência de efeitos patogénéticos mostrou uma tendência, estatisticamente não significativa (ANOVA, $p=0,18$) para a associação inversa entre classes de qualidade metodológica e produção de efeitos patogénéticos, embora estudos com escores mais altos tenham mostrado uma tendência a produzir menos efeitos patogénéticos enquanto estudos com menor escore geraram um número médio maior de efeitos. Alguns estudos apresentaram valores muito diferentes da média dos resultados, notadamente estudos com um único voluntário. O gráfico 11 mostra o número médio de efeitos patogénéticos por voluntário em cada classe metodológica:

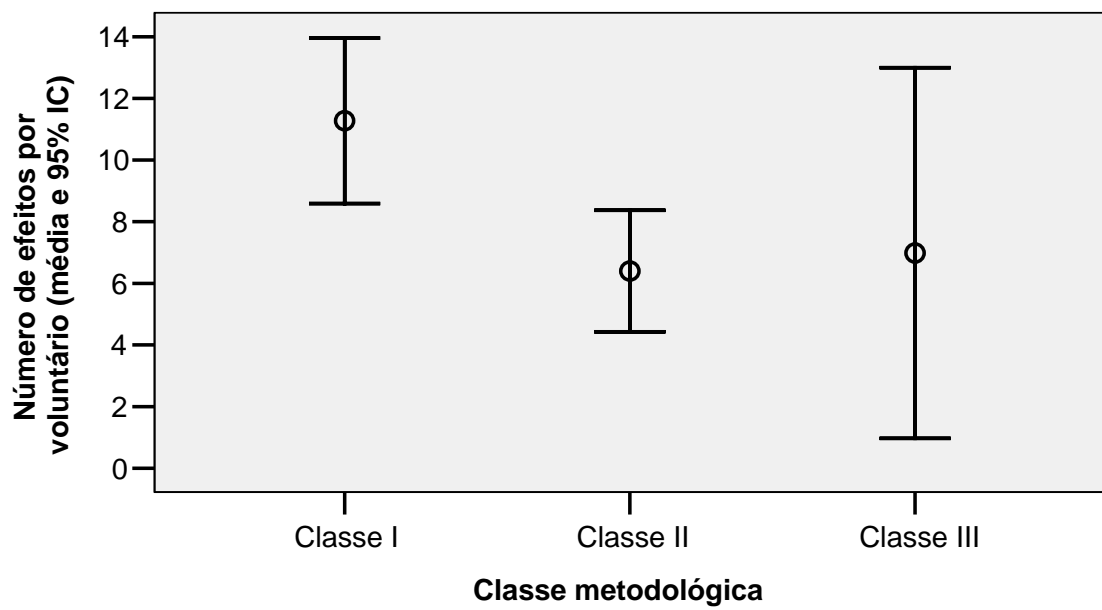


Gráfico 11. – Média e intervalo de confiança para o número de efeitos por voluntário segundo classe metodológica.

O número de efeitos por estudo mostrou uma relativa estabilidade ao longo das décadas, com variações individuais mais notadas na classe I (gráfico 12):

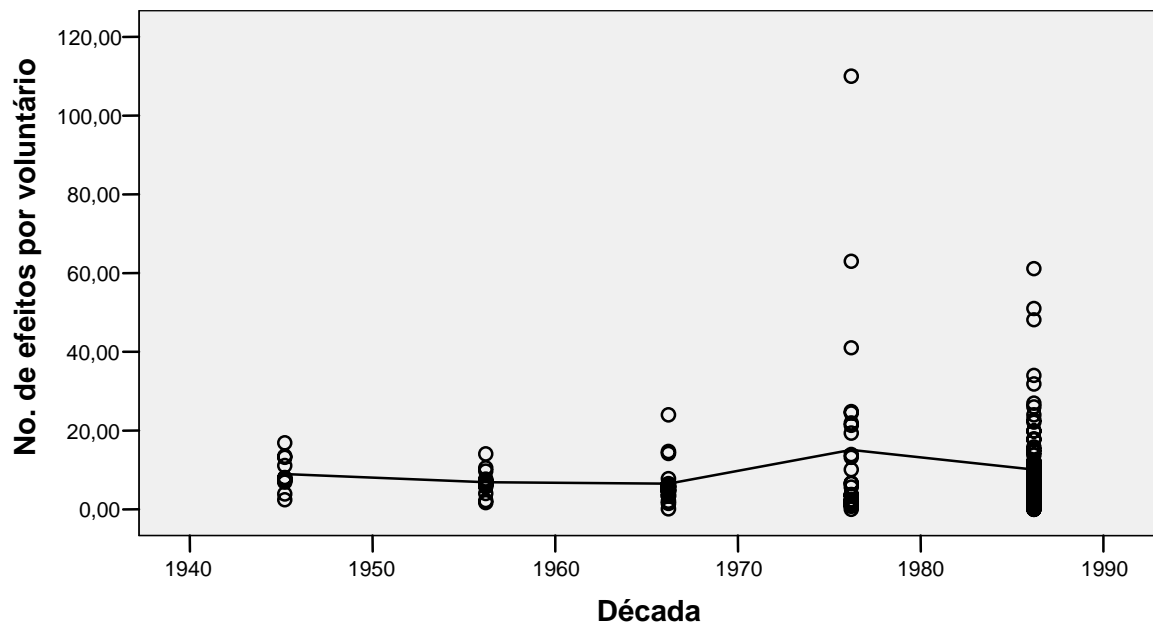


Gráfico 12 - Incidência de efeitos patogenéticos por ensaio nas cinco décadas do estudo

A percepção de veracidade dos efeitos patogénéticos pelos revisores, expressa subjetivamente pela resposta à questão sobre se pensavam que os sintomas relatados poderiam ser atribuídos ao medicamento testado, é mostrada no gráfico 13:

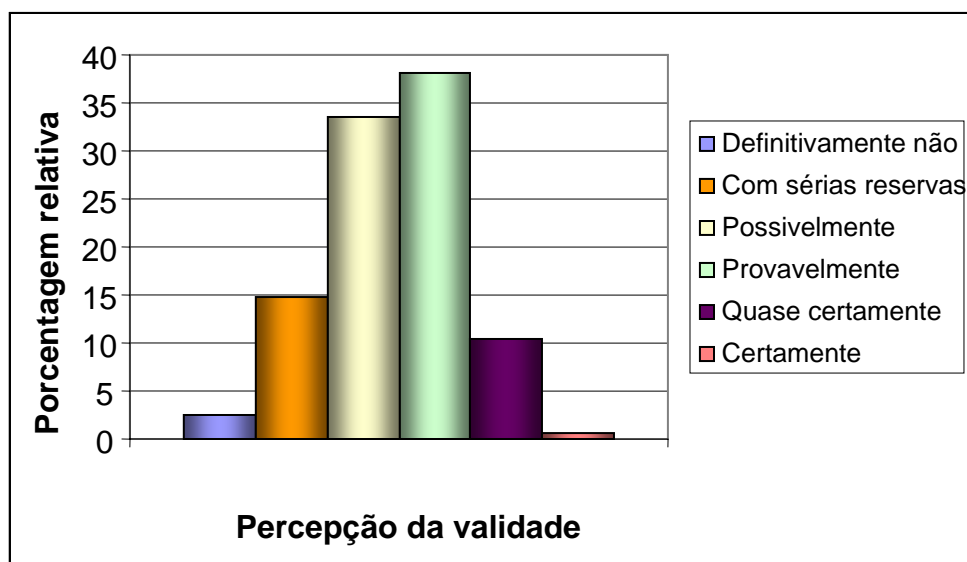


Gráfico 13 – Validade atribuída pelos revisores aos efeitos patogénéticos descritos

Comparados aos escores obtidos com o IQM, pode-se perceber ainda uma larga proporção de estudos com baixa qualidade cujos resultados seriam credíveis na opinião dos revisores, conforme o gráfico 14:

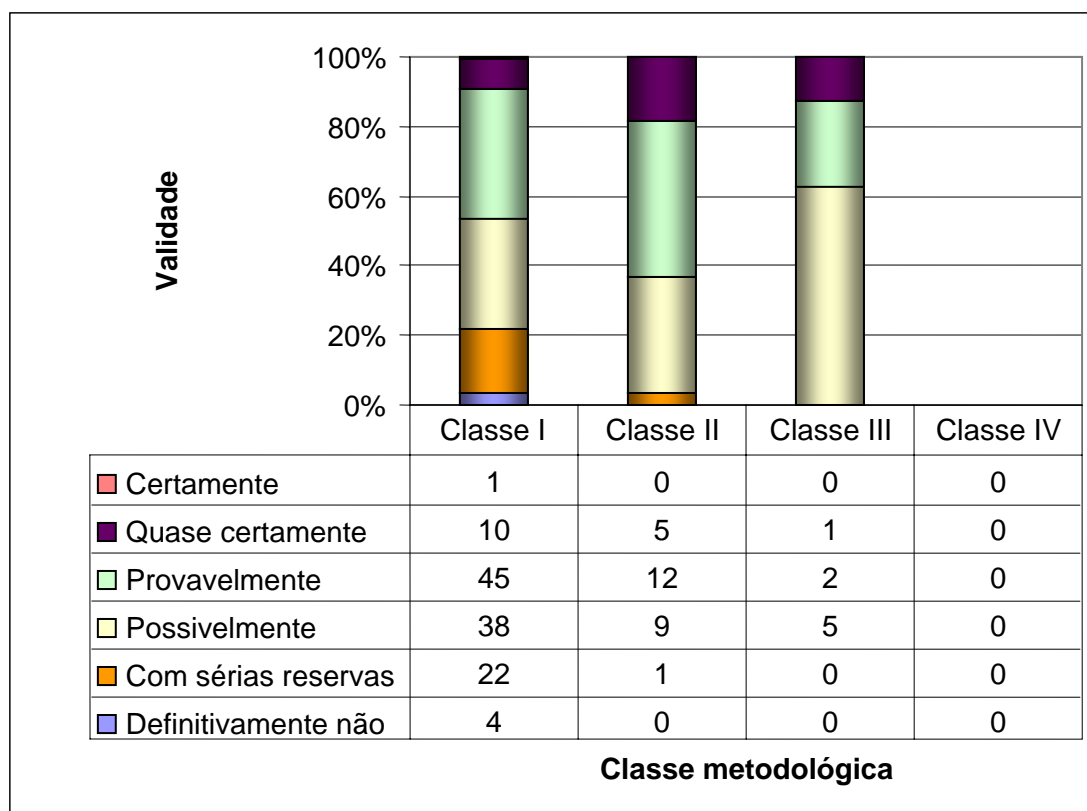


Gráfico 14 - Percepção de validade dos efeitos patogenéticos segundo a classe metodológica

Os efeitos patogenéticos, tradicionalmente registrados em diários, foram em geral bem descritos, seguindo o habitual esquema de apresentação recomendado nos repertórios homeopáticos ou organizados de acordo com regiões anatômicas. A localização dos sintomas, suas características e modalidades individualizadoras foram detalhadas na quase totalidade dos ensaios. Sintomas mentais e psicológicos também foram muito frequentes, valendo destacar a tendência detectada no subgrupo holandês, na década de 90, de publicação de ensaios patogenéticos com dados obtidos após uma noite de sono subsequente à exposição ao medicamento homeopático. Apesar da tradição, só 64 estudos explicitamente relataram o uso de um diário para anotação dos sintomas pelos voluntários, e, destes, 28 usaram diários abertos, com folhas em branco para registro, enquanto 13 usaram diários semi-estruturados, com sugestão apenas das áreas de sintomas.

5.3. Aspectos qualitativos dos efeitos patogenéticos - Houve uma grande diversidade na natureza dos efeitos relatados. Sintomas mentais, gerais, locais, sonhos, desejos e aversões alimentares, entre outros, foram descritos. Em geral os relatos não resumiam

quantitativamente os sintomas por área, mas puderam ser observadas semelhanças e diferenças nos relatos. Por exemplo, o autor do estudo sobre *Luffa operculata* comentou da grande similaridade dos resultados de estudos na Grã-Bretanha e na Alemanha. Entretanto, no EPH de *Lophophytum leandri* observou-se uma total ausência de sintomas mentais no estudo germânico ao passo que o ensaio britânico produziu sintomas mentais bem distintos.

Uma apreciação geral dos vários estudos mostra uma alta incidência de sintomas comuns e gerais, como irritabilidade, tristeza, cefaléia, alterações cutâneas, sintomas digestivos e relacionados ao sono. A maioria dos eventos ocorreu na primeira semana após o uso do medicamento mas foram descritos (em 36 publicações) relatos de sintomas com aparecimento tardio, muitas semanas após o início do estudo. Em geral os efeitos eram de curta duração (horas ou poucos dias) embora relatos tenham apontado a persistência de um sintoma patogénico por mais de dois anos. A intensidade dos sintomas foi raramente relatada, o que pode denotar um baixo grau de sofrimento ou desconforto percebido pelos voluntários.

5.4. Características e tamanho da amostra – A maioria dos voluntários foi recrutada entre estudantes de homeopatia em escolas médicas homeopáticas (Índia) ou em cursos de aprimoramento ou formação pós-graduada, portanto com conhecimento dos seus conceitos. A mediana da amostra foi 15 (média 18), numa faixa de 1 a 103 voluntários. Um único voluntário representou a amostra de 7 estudos e outros 3 usaram dois experimentadores, um deles o próprio autor do relato. Em 57% das publicações não há menção sobre a faixa etária dos voluntários, enquanto 34% deixam de informar sobre o sexo. As idades variaram de 5 a 76 anos, com participação de 1.169 voluntários do sexo masculino e 857 mulheres. A razão mulher/homem por ensaio foi maior do que 1 em 28 estudos, acentuando-se mais na última década analisada, estando significativamente correlacionada com uma maior produção de sintomas ($r=0,26$; $p=0,014$). Dados sobre etnicidade foram ignorados nos relatos.

No decorrer das décadas, observou-se um aumento no número de voluntários incluídos. Houve correlação positiva entre os escores metodológicos no IQM e o tamanho da amostra ($r_s=0,287$; $p<0,001$). Estudos da classe I incluíram menor número de voluntários, havendo diferença estatisticamente significativa entre as classes I e II ($p<0,001$, Tukey) como mostra o gráfico 15:

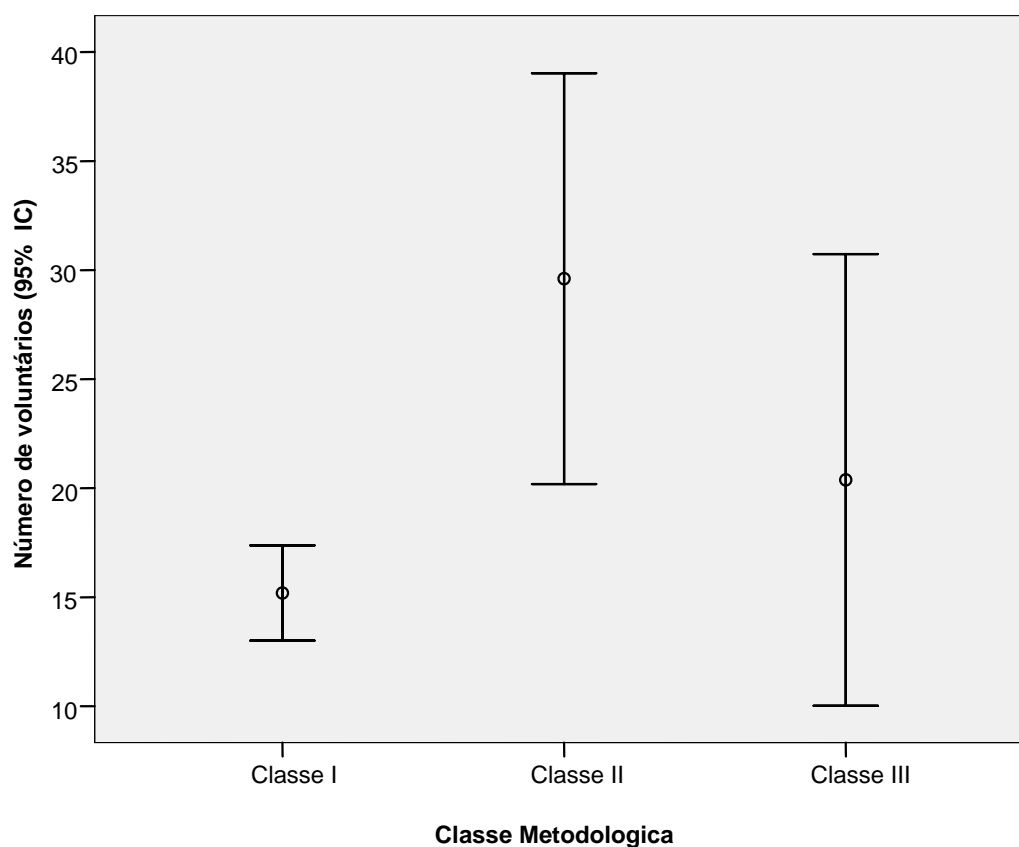


Gráfico 15 – Número de voluntários incluídos nos resultados segundo a classe metodológica

5.5. Duração – Foi bastante variada. A mediana de duração dos ensaios foi de 44 dias, nos 99 estudos que a informaram (média 82, moda 14, desvio-padrão 108). Foi difícil estimar, em alguns casos, a duração exata do estudo pela ausência de informações mais precisas. Ela variou entre 1 dia a 18 meses, sendo que em alguns casos os voluntários continuavam com a auto-observação e descreviam seus sintomas vários meses após o uso do medicamento, os quais eram incluídos como sendo patogénéticos. A duração do estudo foi correlacionada positivamente com o número médio de efeitos patogénéticos por voluntário ($r_s=0,216$; $p=0,031$). Os estudos de melhor qualidade metodológica tiveram menor duração do que os de pior qualidade, embora estatisticamente insignificante, conforme mostra o gráfico 16:

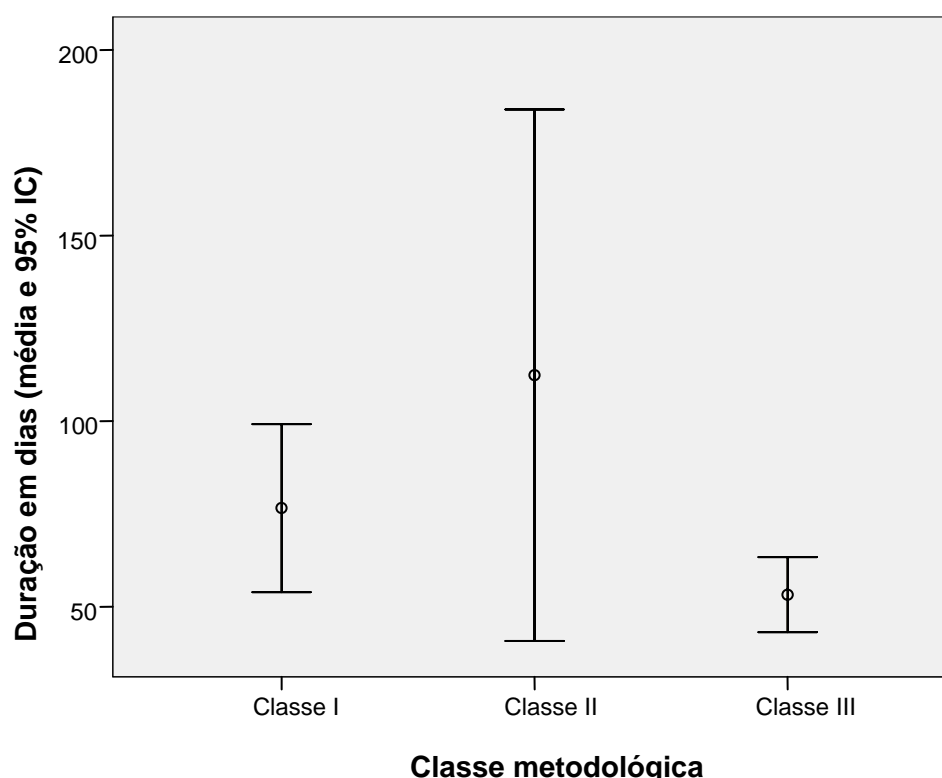


Gráfico 16 – Duração dos estudos segundo a classe metodológica

5.6. Controle experimental – A maior parte dos EPHs consistiu de estudos quase-experimentais do tipo antes-depois, com ou sem grupos paralelos que faziam uso de placebo, embora seja notável a tendência mais recente de realização de estudos experimentais randomizados e placebo-controlados, 14 deles com cruzamento. Apenas 22 estudos incluíram um período de observação sem o uso de qualquer medicamento ou placebo antes de iniciar o ensaio, enquanto outros 25 fizeram uso de placebo no período de observação prévia. Destes estudos, 5 fizeram observação prévia com e sem placebo. Entre os 11 melhores estudos, 9 se valeram do período de observação prévia para treinamento e comparação posterior dos sintomas manifestados pelos voluntários. Em 56 estudos foi usado grupo comparativo, embora seja difícil em alguns casos a afirmação de que efetivamente tenha se dado uma comparação em função da intenção de uso do placebo apenas para gerar maior atenção entre os voluntários. Apenas 48 dos relatos descreveram uma entrevista inicial com os voluntários (anamnese com queixas atuais ou antecedentes patológicos), porém raramente especificavam sua duração ou conteúdo. Entrevistas de seguimento foram mencionadas em 31 relatos, enquanto que 117 se abstiveram de comentar sua existência.

No total 769 voluntários atuaram como controles, e o placebo foi usado em 56% dos experimentos. Em cerca de 16% dos ensaios houve uma fase preliminar com uso de placebo. O placebo foi descrito como completamente indistinguível do medicamento ativo em 33 ensaios (21%). O uso de placebo homeopático (diluído e dinamizado), preparado conforme a farmacotécnica homeopática, foi relatado em apenas um estudo, publicado ainda em 1952. O placebo foi usado com várias finalidades: controle para comparação, instrumento para aumentar a consciência dos voluntários e para eliminar sintomas semelhantes ocorridos no grupo em uso do medicamento. Os sintomas do placebo foram descritos pelos dois autores mais prolíficos na amostra do Reino Unido, em suas publicações iniciais, mas depois eles não mais os relataram, chegando mesmo a abandonar o seu uso por não ter valia. Um dos autores reconheceu que seria possível construir um quadro patogenético com os sintomas do grupo controle mas argumentou que os sintomas do grupo placebo “não eram nunca graves, nem constantes em um indivíduo controle ou mesmo nos vários indivíduos do grupo controle quando comparados entre si”. Outros arguíram que “controles eram uma desnecessária perda de bons voluntários” e que “em nosso tipo particular de trabalho, eles não têm valia, pois nós acreditamos acima de qualquer dúvida razoável que os sintomas usados na elaboração do quadro patogenético não ocorrem significativamente nos estudantes que atuam como controles”.

Uma análise comparativa das principais características dos melhores estudos publicados (escores 12 e 13) com igual número de publicações que obtiveram o menor escore (4), escolhidas aleatoriamente por sorteio após pareamento do ano de publicação, mostra que os estudos de pior qualidade metodológica não relatam o uso de placebo, período de pré-observação e critérios de julgamento, produzindo duas vezes mais sintomas que os melhores. Adicionalmente a amostra estudada incluiu apenas delineamentos quase-experimentais do tipo antes-depois, com produção de efeitos patogenéticos pela totalidade de voluntários que receberam o medicamento. As tabelas 5 e 6 sintetizam as principais características dos melhores e piores HPTs publicados, de acordo com o escore obtido no IQM.

Tabela 5 – Características dos EPHs de melhor qualidade metodológica publicados entre 1945 e 1995

Autor e ano	Escore	n	Efeitos por voluntário (média)	Incidência nos voluntários(%)	Tipo de estudo	Pré-observação	Uso de Placebo e relação verum/placebo	No. de critérios para julgamento patogénico
Dorfman P(1987)	13	34	0	78	Grupos Paralelos	Sim	Sim; 1,1	1
Riley DS (1994)	12	15	4,2	67	Grupos Paralelos	Sim	Sim; 7,5	7
Riley DS (1994)	12	15	5,8	100	Grupos Paralelos	Sim	Sim; 7,5	7
Riley DS (1994)	12	15	6,4	67	Grupos Paralelos	Sim	Sim; 7,5	7
Riley DS (1995)	12	17	6,7	100	Grupos Paralelos	Sim	Sim; 7,5	5
Riley DS (1995)	12	13	22,7	93	Grupos Paralelos	Sim	Sim; 7,5	7
Souk-Alloun P(1989)	12	9	9,9	100	Grupos Paralelos	Não	Sim; 1,0	4
Walach H(1993)	12	45	0	29	Crossover	Não	Sim; 1,0	1

Tabela 6 – Características dos EPHs de pior qualidade metodológica publicados entre 1945 e 1995

Autor e ano	Escore	n	Efeitos por voluntário (média)	Incidência nos voluntários(%)	Tipo de estudo	Pré-observação	Uso de Placebo e relação verum/placebo	No. de critérios para julgamento patogénico
Gluck W (1988)	4	6	4,5	100	Antes-Depois	Não	Não	0
Tscherteu R(1989)	4	20	8,2	100	Antes-Depois	Não	Não	0
Dam K (1993)	4	51	1	100	Antes-Depois	Não	Não	0
Bonin-Schulmeister RV(1994)	4	21	4,6	100 (?)	Antes-Depois	Não	Não	0
Dam K (1994)	4	6	1,8	100 (?)	Antes-Depois	Não	Não	0
Mattistsch G(1994)	4	13	7,1	100	Antes-Depois	Não	Não	0
Dam K (1995)	4	?	?	100 (?)	Antes-Depois	Não	Não	0
Lopez RM(1995)	4	?	?	100 (?)	Antes-Depois	Não	Não	0

5.7. Medicamentos - Mais de 50% das publicações testaram substâncias cujos efeitos não eram anteriormente conhecidos sob a forma de medicamentos homeopáticos. Em 65 estudos foram avaliados medicamentos em diluições únicas e 91 o fizeram em várias diluições, perfazendo um total de 323 diluições, sendo 129 decimais, 192 centesimais e 2 na cinquenta milésima. A trigésima diluição centesimal foi utilizada em 66 testes, seguida da sexta centesimal (33 testes) e da sexta decimal (32).

Os medicamentos empregados nos testes foram escolhidos principalmente no reino vegetal (75), seguidos de substâncias extraídas de animais (29), minerais (18), substâncias químicas compostas (14) e drogas convencionais (11). Em dois estudos foram usadas fontes energéticas e um dos estudos mencionou o nome da substância em código. A razão mais frequente para seleção das substâncias decorreu da constatação de efeitos medicinais da substância, em geral do reino vegetal, seguida por efeitos tóxicos em seres humanos. Em 30% dos relatos não foi justificada a escolha da substância. O Gráfico 17 mostra a distribuição das diferentes justificativas usadas para testar os medicamentos na amostra estudada:

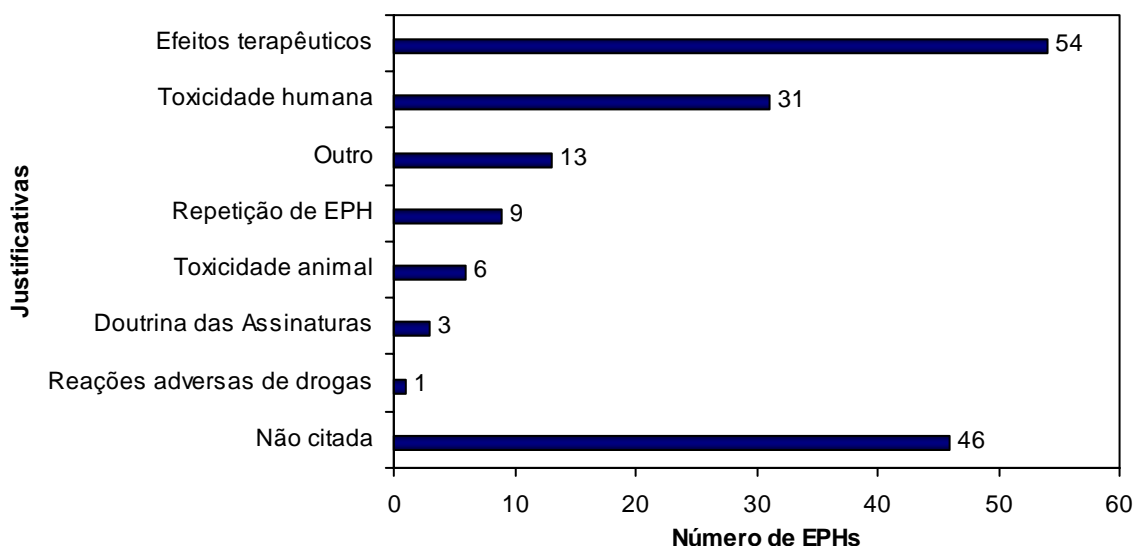


Gráfico 17 – Justificativas para escolha de medicamentos testados em EPHs

Algumas experimentações com substâncias ou agentes esquisitos foram realizadas. Substâncias inócuas foram testadas, às vezes com base numa associação simbólica (tal como o leite humano, ou o ninho de pássaro comestível usado na cozinha chinesa como um possível

remédio para abuso infantil), ao lado de outros sem uma base cognitiva que pudesse justificar sua escolha para teste em HPTs (como manga, banana, hipófise, própolis, diamante).

5.8. Associação diluição-resposta - Não se pôde extrair informações válidas neste aspecto, em função do modo como os estudos foram publicados. Por exemplo, o Central Council of Research in Homoeopathy, órgão oficial do Ministério da Saúde da Índia para pesquisas, realizou muitas experimentações, seguindo um protocolo com uso de várias diluições, em ordem reversa, geralmente, porém, sem registrar em quais ela se mostrou mais efetiva. No ensaio que testou o *Cuprum oxydatum nigrum* foi mencionado que resultados foram obtidos apenas com uma diluição (200c) e não em outra (6c). Raeside, um dos mais experientes pesquisadores no Reino Unido na década de 60, em seu relato de *Venus Mercenaria*, referiu que os sintomas aparecem mais nas fases finais sem ter relação com a diluição usada. Não se pôde também coletar provas de que altas diluições produzem mais efeitos mentais, em comparação com as baixas. Poucos estudos se ocuparam, na discussão dos resultados, da comparação e análise entre os efeitos patogenéticos obtidos em altas diluições com aqueles descritos em doses tóxicas, ou mesmo com resultados de outros estudos patogenéticos anteriormente realizados. Cabe destacar a re-experimentação de *Cuprum metallicum*, desenhada exclusivamente com este fim. EPHs com uso exclusivo de diluições acima de CH12 (n=32) produziram em média 6,2 sintomas enquanto os que usaram diluições abaixo da 6ª. decimal (n=12) geraram em média 8,9 efeitos patogenéticos.

Dadas as características bastante heterogêneas dos EPHs analisados, é metodologicamente pouco razoável buscar consistências de efeitos em diferentes relatos da mesma substância testada em diversas diluições. Mesmo a comparação entre os melhores estudos na amostra não seria útil nesta análise, porque as substâncias e os métodos utilizados foram divergentes. Num caso, duas substâncias foram testadas em dois diferentes estudos mas apenas uma (*Mimosa pudica*) por dois diferentes pesquisadores em países diferentes. Os estudos não são similares: um testou na 3x e 6x e o outro testou na 6x, 6c, 9c, 12c, 30c, além de serem preparados por diferentes companhias farmacêuticas. Um usou grupo paralelo e o outro foi um estudo antes-depois sem grupo controle. No resultado final pôde-se observar um padrão muito diferente de sintomas nos dois relatos (no não-controlado seis estudantes tiveram reações graves e a maioria dos sintomas era da área digestiva; no outro não foi relatado abandono por reações adversas e foram compilados poucos sintomas digestivos).

5.9. Aspectos éticos – A maioria dos estudos foi realizada antes do advento das recomendações de Helsinque sobre pesquisa biomédica, e portanto não atendem os padrões éticos atuais. O consentimento livre e esclarecido foi citado por apenas 18 estudos, dentre os 116 publicados no período de 1975 a 1995. O primeiro estudo a mencionar explicitamente a obtenção de consentimento foi publicado em 1980. Já a aprovação do protocolo por Comitê de Ética em Pesquisa foi referida em 7 publicações. Os estudos foram usualmente conduzidos por médicos homeopatas que coordenavam atividades docentes, tendo como voluntários estudantes ou médicos que frequentavam cursos de homeopatia (grande parte dos estudos publicados no Reino Unido, particularmente na década de 60, tiveram a participação de estudantes indianos que lá estiveram para formação pós-graduada em homeopatia). Não houve referência ao pagamento direto de voluntários pela participação nos estudos em nenhuma das publicações. Nos últimos dez anos foi possível observar a presença de profissionais de saúde (psicólogo clínico) ou terapeutas homeopatas sem formação médica como responsáveis pela condução de EPHs.

5.10. Segurança - O abandono do estudo por voluntários foi relatado em 34 publicações, sendo em geral muito baixo. Nos estudos de classe 3 foram descritos abandonos em 50% deles, com uma incidência média de 10% nos voluntários (18/179), sendo atribuído o abandono a efeitos adversos em apenas 1,1% dos casos. Já nos estudos de classe 2, ocorreu desistência em 18,6 % dos voluntários e em 12 dos 28 estudos, sendo novamente de 1,1% o percentual de abandonos por efeitos adversos (12/1113). Na classe 1 foram registrados abandonos em 22 estudos dos 120 (18,3%) e em 6,1% dos voluntários, com 2% dos abandonos atribuídos a efeitos adversos. No contexto dos EPHs, entretanto, torna-se bastante difícil esta distinção pois efeitos patogenéticos são, por definição, esperados e desejados, o que contraria a definição tradicional de efeitos adversos como indesejáveis causas de sofrimento. Uma análise superficial dos sintomas patogenéticos descritos permite antever natureza similar à de efeitos decorrentes do uso de placebo descritos na literatura. Por outro lado, vale registrar que, em alguns voluntários, a desistência se deu enquanto estavam usando o placebo, o que também pode provocar confusão na interpretação dos resultados.

5.11. Revisores e avaliação subjetiva dos estudos - Os dados dos estudos foram extraídos por 12 revisores, com participação majoritária do autor desta tese na extração de dados de 89

estudos e arbitragem final para definição de resultados discordantes de 106 estudos. Os estudos foram extraídos por 11 diferentes duplas, variando entre 2 a 45 o número de trabalhos analisados por uma mesma dupla. O cálculo de kappa para os componentes do IQM, na dupla que realizou maior análise conjunta de EPHs, mostrou uma concordância razoável para a ocultação da alocação na randomização ($k=0,32$), moderada para a geração da seqüência na randomização ($k=0,49$) e boa para os critérios de exclusão ($k=0,65$) e mascaramento do supervisor ($k=0,69$), sendo muito boa para a questão sobre randomização ($k=0,89$) e critérios de inclusão ($k=1,0$). Mesmo em relação às perguntas que visavam uma apreciação subjetiva geral do estudo analisado pôde-se detectar uma razoável concordância (Kappa=0.30, 95% IC 0.16 - 0.44) na dupla que analisou o maior número de trabalhos, sendo maior a discordância entre os revisores neste segmento do questionário.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Os ensaios patogenéticos homeopáticos, publicados entre 1945 e 1995, foram desenvolvidos de forma heterogênea em aspectos importantes para uma comparação metodológica dos seus resultados, notadamente em relação aos medicamentos homeopáticos e suas diluições, características dos voluntários, tamanho da amostra e grau de controle experimental. Esta variabilidade também se fez presente nos resultados da nossa revisão sistemática, particularmente em relação ao número dos efeitos patogenéticos relatados. Observou-se uma tendência de associação entre a qualidade metodológica do estudo e o número de efeitos patogenéticos: ensaios melhores produziram menor incidência de efeitos patogenéticos comparados a ensaios com pior qualidade, avaliada com base em índice especialmente construído. A análise da qualidade metodológica dos ensaios, em sua maioria de baixa qualidade, revelou ainda falhas metodológicas que comprometem seriamente a validade, confiabilidade e aplicabilidade clínica dos resultados.

Os EPHs desempenham vários papéis na homeopatia. De uma perspectiva histórica, eles testemunham, de forma evidente, a natureza experimental da homeopatia desde o seu nascimento. Seus resultados foram disseminados e aplicados por médicos e leigos em todo o mundo. Para alguns homeopatas os EPHs são a base da homeopatia, a fonte principal de informação para a prescrição, enquanto para outros eles têm um papel complementar na matéria médica homeopática, secundando as informações toxicológicas e outras advindas da experiência clínica com medicamentos homeopáticos em pacientes que relataram melhoras ou desaparecimento de sintomas. Desde Hahnemann, porém, todos incluem a experimentação no ser humano sadio como um dos princípios essenciais da homeopatia, integrando o núcleo central da homeopatia de acordo com a perspectiva epistemológica de Lakatos (Chibeni, 2001).

Não obstante sua relevância, nenhum estudo crítico havia sido relatado na literatura, até a concepção da presente revisão sistemática, associando de forma sistemática os resultados dos EPHs com os métodos empregados. As revisões sistemáticas de resultados de pesquisa na área médica permitem integrar e sintetizar informações úteis e significativas a partir de um grande volume de informações, de forma eficiente, gerando conclusões que podem ser generalizadas e alertando para a existência de inconsistências nos dados e vieses

metodológicos presentes nos estudos incluídos (Mulrow, 1995). Elas aplicam princípios científicos explícitos que objetivam reduzir erros aleatórios e sistemáticos, gerando uma aprendizagem metodológica para futuros estudos clínicos (Oxman & Guyatt, 1988). A importância das meta-análises e revisões sistemáticas, como estratégia de síntese e que permite generalizações confiáveis para avanço do conhecimento, além de ocupar a posição de topo na hierarquia de provas proposta pelos idealizadores da Medicina Baseada em Evidências, tem sido cada vez mais reconhecida, sendo inclusive o tipo de publicação com maior índice de citação nas revistas médicas (Patsopoulos et al, 2005).

A decisão de incluir todos os EPHs publicados, independente do tipo de delineamento metodológico, permitiu o melhor conhecimento da realidade em que se produziram os EPHs no longo tempo de cinquenta anos, divididos em períodos de dez anos desde 1945. A busca de EPHs publicados, em função da não-indexação de revistas homeopáticas nas bases tradicionais de informação biomédica, foi desenvolvida com a colaboração de bibliotecárias de instituições homeopáticas de ensino e pesquisa bem como de companhias farmacêuticas européias, além do conhecimento da literatura homeopática na área pelos revisores sediados em diferentes países, todos com atuação na área de experimentação patogenética e estreitamente relacionados com outros pesquisadores em homeopatia. A exclusão de tinturas-mães (não-diluídas e dinamizadas) foi devida à ausência de componentes necessários para a correta definição de um medicamento como homeopático, conforme as diversas farmacopéias homeopáticas existentes no mundo.

A nossa revisão propôs, pela primeira vez, um índice (IQM) para avaliação da qualidade metodológica de EPHs. Este índice, modificado de versão preliminar utilizada na avaliação dos estudos publicados apenas no Reino Unido (Dantas & Fisher, 1998), combina o uso da randomização e do mascaramento de voluntários e investigadores (habitualmente usados nos escores de qualidade metodológica de estudos clínicos) com definição prévia de critérios de inclusão e exclusão dos voluntários bem como de julgamento para aceitação dos efeitos observados como patogenéticos do medicamento testado. A desistência e abandono de voluntários, componente incluído na elaboração do índice de Jadad (Jadad et al, 1996), o mais usado para avaliação da qualidade metodológica de estudos clínicos randomizados, não foi considerada no IQM em função da natureza diferente dos EPHs em que efeitos “adversos” são intrinsecamente desejados e informados previamente a todos os que serão incluídos.

Adicionalmente, foram respondidas pelos revisores três questões, com cinco ou mais alternativas de resposta, sobre a qualidade metodológica do estudo analisado, que mostraram consistência com os resultados do IQM.

O IQM foi baseado no pressuposto de que a randomização combinada ao mascaramento ajudam a diminuir erros sistemáticos em ensaios clínicos. Entretanto, apenas o uso correto de randomização e mascaramento, como componentes que avaliam a validade interna, não constituem garantias suficientes para a credibilidade dos resultados de EPHs, realizados em voluntários saudáveis que podem apresentar um grande número de sintomas na ausência de alguma doença clinicamente definida (Reidenberg & Lowenthal 1968; Dantas 2004). Além disto, é sabido de longa data que o uso do placebo pode induzir efeitos “tóxicos”, como descreveram Wolf & Pinsky em 1954, antecipando a hoje conhecida resposta nocebo após a administração de substâncias inócuas, associada em voluntários saudáveis ao tipo de personalidade, de acordo com estudo de Drici et al (1995). Adicionalmente Rosenzweig et al (1993) mostraram uma incidência de 19% de efeitos adversos espontaneamente relatados após o uso de placebo em 1.228 voluntários que participaram de 109 estudos clínicos fase I, duplo-cegos, sendo estes mais freqüentes em indivíduos idosos ou submetidos a regime posológico de doses repetidas.

Em decorrência da necessidade de garantir maior consistência aos resultados, agregando também componentes associados à avaliação da validade externa (conforme sugerido em 2001 por Juni et al), foram adicionados ao IQM a definição clara de critérios de inclusão e exclusão dos voluntários bem como daqueles para aceitação dos efeitos relatados como sendo patogênicos do medicamento testado. Neste último caso, decidiu-se pelo uso de alternativas que informassem o número de critérios pré-definidos usados para depurar os resultados obtidos, os quais foram coletados da leitura prévia de múltiplas publicações de EPHs. Foram sugeridos, no formulário respondido pelos revisores, os critérios referentes a tempo de aparecimento do sintoma, intensidade, duração, peculiaridade ou originalidade do sintoma, convicção do voluntário de que o sintoma foi causado pelo medicamento, comparação com sintomas produzidos pelo placebo, desaparecimento de sintomas antigos ou atuais durante o ensaio, confirmação em outros voluntários, reaparecimento do sintoma após re-exposição, posteriormente citados por Riley (1997).

A decisão de agregar ao IQM a menção a critérios claros de inclusão e exclusão se fundamentou na dificuldade de conceituação de voluntários saudáveis, inadequada mesmo com o uso de exames laboratoriais (Joubert et al, 1975), associada à ocorrência variável de sintomas em indivíduos aparentemente saudáveis em estudos de fase I de ensaios clínicos controlados com placebo (Sibille et al, 1992). Já a exigência de citação de critérios de julgamento para aceitação ou recusa dos efeitos observados como patogenéticos do medicamento testado se justifica pela multiplicidade de sintomas a serem observados e presença de vários fatores subjetivos que podem alterar a avaliação tanto dos pesquisadores como dos voluntários, bem descritos na literatura médica, notadamente a influência do contexto da observação a exigir maior atenção dos voluntários (Green, 1963), condicionamento dos voluntários no início do experimento (Blackwell et al, 1972), subordinação ou subserviência dos voluntários e expectativas de sucesso dos pesquisadores (Sackett, 1979), fontes de vícios que podem resultar num grande número de efeitos patogenéticos potencialmente atribuíveis ao medicamento testado. Os nossos resultados mostraram que é possível a ocorrência de alto número de efeitos patogenéticos quando não ocorre a comparação intraindividual dos sintomas com verum e placebo, mesmo em estudos randomizados e que mencionaram o uso de critérios para julgamento dos efeitos como patogenéticos.

O emprego de índices e escores para avaliar a qualidade metodológica de estudos clínicos controlados tem sido amplamente usado na literatura médica, embora existam divergências sobre sua validade em geral (Greenland 1994; Olkin 1994), ou sobre a aplicabilidade de índices genéricos em algumas áreas específicas (Bhandari et al, 2001). No presente estudo se teve o cuidado de complementar os escores obtidos pelo IQM com a análise independente de cada publicação pelos dois revisores. A concordância moderada entre os revisores nas questões analisadas, apesar da tendência de influência por crenças pessoais e diferenças no conhecimento técnico-metodológico, parece indicar que a classificação dos estudos obtida pelo IQM é aceitável e que, portanto, está correta a associação feita entre número de efeitos patogenéticos e qualidade científica dos artigos.

Os nossos resultados mostram, pela primeira vez numa escala mundial de análise de EPHs publicados em seis idiomas num período de cinquenta anos, que a maior parte das publicações apresenta uma baixa qualidade metodológica que inviabiliza conclusões definitivas sobre a

validade dos efeitos patogenéticos relatados nos cinquenta anos analisados. Eles também apontam o pequeno número de voluntários incluídos nos estudos, diminuindo mais a possibilidade de resultados acurados. A análise cuidadosa destes resultados, com a apreciação mais informada dos aspectos metodológicos dos EPHs e crítica dos problemas detectados, deverá ser seguida pelo desenvolvimento de novas estratégias e delineamentos metodológicos para os EPHs e mudanças nas normas para regulamentação do medicamento homeopático junto às agências reguladoras de medicamentos.

Vários fatores podem ser responsabilizados pela grande variabilidade nos resultados apresentados pelos EPHs publicados. Entre outros, vale mencionar o contexto em que se realizou o estudo, diferenças metodológicas e de delineamento experimental, uso de medicamentos homeopáticos em diversas diluições, bem como ausência de relato de características importantes como estilo de supervisão, critérios de inclusão e exclusão e critérios de causalidade para aceitação dos efeitos como patogenéticos dos medicamentos.

A maior incidência de efeitos patogenéticos por voluntário associada ao menor rigor metodológico do ensaio é coerente com os achados da literatura médica (Schulz et al, 1995). No conjunto, aparentemente pode ter ocorrido uma significativa superestimação na incidência dos efeitos nos EPHs analisados, com uma inflação de resultados falso-positivos. Numa perspectiva teórica, esta afirmação é consistente com as falhas metodológicas na proposta original de condução de um EPH por Hahnemann. Estas falhas, discutidas anteriormente por Dantas (1996), incluem ausência de um grupo controle, uso de amigos e ‘crédulos’ como voluntários, ausência ou inadequação no mascaramento de voluntários e/ou pesquisadores, supervisão excessivamente rígida, ausência de uma fase preliminar de pré-tratamento para comparação posterior, efeitos de condicionamento e expectativa, além da inclusão de voluntários não-saudáveis.

Efeitos adversos são convencionalmente considerados, no contexto de ensaios clínicos, como quaisquer eventos indesejáveis e desconfortáveis ocorridos após a administração do medicamento e a ele atribuíveis. Na área de experimentação patogenética, espera-se, ao contrário, que estes efeitos desconfortáveis se produzam nos voluntários, constituindo-se nos desfechos principais que caracterizarão o sucesso ou insucesso do estudo. O embaralhamento existente entre efeitos verdadeiros dos medicamentos, efeitos placebo e sintomas cotidianos

naturalmente presentes em indivíduos saudáveis, somente pode ser esclarecido por meio de desenhos experimentais mais rigorosos cientificamente e adequados aos objetivos próprios dos EPHs. A análise das desistências de voluntários nas 156 publicações parece confirmar a conclusão de Dantas & Rampes (2000) sobre a segurança dos medicamentos homeopáticos altamente diluídos, corroborada também pela baixíssima incidência de efeitos adversos atribuíveis aos medicamentos homeopáticos, apesar do seu extensivo consumo pela população. Entretanto, algumas perguntas ainda precisam ser melhor esclarecidas, como a natureza destes efeitos, sua duração e como administrá-los da forma mais segura possível.

O uso de desenhos inadequados e insuficientemente controlados pode ter contribuído para inflacionar o número de efeitos relatados nos EPHs revisados. O período de pré-observação de efeitos nos voluntários, com ou sem placebo, é importante para melhor capacitar o voluntário no processo de auto-observação como também para excluir sintomas apresentados durante o ensaio que já estavam presentes nessa fase inicial. Esta relevância, já reconhecida em 1895 com a proposição de que todo EPH deveria ser precedido de um período de pré-observação para preparar o voluntário para 'julgar o valor patogênico de muitas manifestações que provavelmente ocorrerão durante o ensaio' (The Medical Investigation Club of Baltimore, 1895, p. 32), foi obedecida em apenas 30% dos estudos publicados nas cinco décadas analisadas. Uma comparação entre dois EPHs de *Hydrogenium*, realizados na década de 90, com delineamentos muito distintos em relação ao controle, mostrou uma incidência de 73 sintomas por voluntário no estudo menos controlado e de apenas 1,3 no estudo melhor controlado (Sherr, 1992; Scroyens et al, 1996).

O ambiente de realização de grande parte dos EPHs incluiu voluntários simpatizantes da homeopatia e, não raramente, no papel de estudantes, supervisionados por médicos que também eram docentes no curso, portanto com uma relação eticamente questionável de subordinação. Nesta situação, dois fatores podem propiciar resultados que estimulam o relato dos sintomas: os estudantes, crentes no sistema e na produção válida de sintomas nos EPHs, com base na tradição e nos ensinamentos atuais; e o coordenador do estudo, habitualmente um de seus professores, que espera que os estudantes lhes tragam informações úteis após o teste do medicamento e espera poder divulgá-los para que o medicamento venha a ser prescrito na prática clínica. O foco na auto-observação e o registro diário de mudanças podem resultar numa captação aumentada de alterações no organismo durante o experimento, associado à

possibilidade de intercomunicação entre os voluntários, de difícil controle no contexto em que se realizaram muitos EPHs.

O estilo de supervisão pode ter uma forte influência na produção de efeitos patogénéticos, notadamente se o desenho experimental é pouco ou não-controlado. O desejo de publicar novidades e de ser reconhecido como autor, bem como de ampliar o espectro de prescrição dos médicos homeopatas, pode ser lembrado como justificativa para o elevado número de experimentações inéditas descritas em comparação com estudos confirmatórios. É possível que crenças pessoais dos supervisores e a pressão de apresentar muitos sintomas estejam levando à inclusão de grande número de efeitos e portanto desestimulando o uso de controles para comparação. Esta expectativa dos médicos homeopatas de obter nos EPHs sintomas úteis e peculiares foi bem expressa por Templeton (1949, p. 58) na publicação do seu primeiro EPH: “Agora eu posso escutar alguém que diz ‘Bem, isto não é bem um EPH. Você tem uns poucos sintomas mentais vagos que são mais marcantes do que os outros. Mas nada para curar câncer, úlcera duodenal, epilepsia”.

Diferenças relacionadas ao sexo podem estar associadas ao desenvolvimento de efeitos adversos medicamentosos, sendo o sexo feminino considerado um fator de risco, embora os mecanismos envolvidos ainda não estejam claros (Tran et al, 1998). Estudo inglês que analisou resultados de 48 coortes, envolvendo 513.608 pacientes (221.781 homens e 285.862 mulheres) mostrou que a incidência de efeitos adversos em homens foi de 12,9 por 10.000 pacientes-meses de exposição e nas mulheres de 20,6 por 10.000 pacientes-meses de exposição. Os pacientes que mais referiram efeitos adversos estavam na faixa etária de 50-59 para os homens e 30-39 para as mulheres (Martin et al, 1998).

Aspectos étnicos também podem estar relacionados à produção diferenciada de efeitos patogénéticos. Na área de hipertensão tem sido observada uma maior prevalência na sensibilidade ao cloreto de sódio entre negros quando comparados a indivíduos de cor branca (Flack et al, 1991), bem como redução menor da pressão arterial em indivíduos de cor negra submetidos a monoterapia com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina (Sica, 2004). A variabilidade no metabolismo de drogas em seres humanos pode estar relacionada a polimorfismo genético e variações étnicas no metabolismo de drogas mediado pelo sistema citocromo P450, em

particular pela iso-enzima CYP3A (Krishna & Shekar, 2005). Diferenças culturais em voluntários de diferentes países também devem ser exploradas em função de uma maior atenção populacional para determinadas queixas em detrimento de outras (Payer, 1996).

Aceita-se que sintomas ‘raros, estranhos e peculiares’ ou idiossincrásicos têm uma importância crucial na prescrição homeopática, embora eles possam ocorrer apenas num número muito restrito de voluntários participantes de EPHs, o que exigiria um grande tamanho de amostra em futuros EPHs, contrariamente ao que tem sido a norma nas publicações analisadas. Num EPH, com desenho de grupo paralelo, tais efeitos idiossincráticos poderiam permanecer ocultos em ‘ruídos’ estatísticos advindos de fontes espontâneas, incidentais ou irrelevantes. O uso de desenhos com cruzamento é uma solução possível, mas podem existir problemas sérios de efeitos de ordem e interações tratamento/período (“efeitos residuais”). É possível também que seja a qualidade ou caráter, mais do que a quantidade de sintomas, o que realmente importa.

A consistência dos efeitos nas diversas publicações também foi muito variável, embora com forte tendência à positividade em todos os voluntários. Os estudos revisados mostraram que, em média, diluições homeopáticas podem provocar pelo menos um sintoma em 84% dos voluntários. Há muitas razões, baseadas em provas científicas ou no tirocínio, para ser cético em relação a esta elevada incidência de efeitos por medicamentos homeopáticos em altas diluições. Vários pesquisadores parecem ter assumido como verdadeiro que toda substância deve produzir sintomas e que por isso é desnecessário o uso de placebo como controle, ou deixaram de relatar os sintomas percebidos pelos voluntários enquanto usavam placebo. A administração do placebo em uma pequena proporção de voluntários teve a intenção, em algumas publicações, de garantir uma maior atenção dos voluntários na observação dos seus sintomas. Outros autores, porém, concluíram que o uso de placebo num EPH era uma perda de tempo e de voluntários.

Por outro lado, o uso de placebo exclusivamente para propósitos estatísticos de comparação pode excluir da análise efeitos idiossincrásicos e raros, concluindo pela inexistência de diferenças quando estas podem estar presentes (diluídas na massa de efeitos comuns, mais numerosos), com resultados falso-negativos. Tentativas de Martini, na década de 30, de avaliar a ocorrência de efeitos patogénicos por altas diluições homeopáticas usando testes

estatísticos foram, no conjunto, negativas, e uma reanálise crítica de seus resultados mostra que não é possível conclusões definitivas (Walach, 1991). A descrição dos sintomas observados no grupo que fez uso do placebo é de grande utilidade na análise qualitativa, devidamente planejada previamente, para concluir até que ponto existem diferenças entre os dois grupos sob esta perspectiva.

Medicamentos novos, com efeitos patogénéticos desconhecidos, foram testados mais do que aqueles que já haviam sido experimentados. Foi surpreendente a constatação de que a maioria dos EPHs se realizou em função de reconhecidas propriedades medicinais da substância, quando o esperado seria o teste de substâncias capazes de produzir efeitos tóxicos em seres humanos. Ensaio feito com medicamentos elaborados a partir de fontes tão díspares como luz solar, chocolate, diamante, leite (humano, caprino, felino) e hipófise produziram efeitos patogénéticos em altas diluições, apesar de toxicidade mínima ou ainda não descrita em seres humanos.

Os médicos são obrigados a seguir diretrizes éticas para experimentação em seres humanos. O consentimento livre e esclarecido foi expressamente definido no Código de Nuremberg (1947) para experimentos em seres humanos. Ele foi de novo reconhecido na Declaração de Helsinque, em particular para pesquisa biomédica usando voluntários saudáveis ou pacientes para os quais o desenho experimental não está relacionado à sua doença. Daí decorre ser mandatório a obtenção de consentimento livre e esclarecido de todos os voluntários, bem como de submissão e análise, por comitês de ética em pesquisa, do projeto do EPH. A inclusão dos resultados destes estudos em qualquer tipo de publicação, sejam livros, revistas ou repertórios eletrônicos, somente deveria ser feita após o cumprimento destes requisitos éticos.

Os EPHs constituem importantes áreas para desenvolvimento metodológico para a ciência médica em geral, e não apenas para a homeopatia. Novos estudos patogénéticos foram publicados nos últimos anos, com introdução de inovações na concepção e no desenho experimental, embora os resultados ainda continuem controversos. Brien et al (2003) publicaram um EPH de Belladonna CH30 comparado a placebo, em grupos paralelos, que incluiu 253 voluntários e comparou 5 sintomas selecionados de Belladonna com falsos sintomas, não observando ao final diferença estatisticamente significativa entre os dois

grupos. Entretanto, deixou de considerar a grande variabilidade na ocorrência de sintomas patogenéticos em voluntários sadios, tendo uma concepção metodológica mais próxima dos estudos toxicológicos clássicos. Fisher & Dantas (2001) publicaram dois EPHs, cada um com 20 voluntários, seguindo um delineamento experimental inédito com duplo cruzamento e com análise da atribuição causal do efeito em 3 fases sucessivas, resultando num pequeno número de efeitos patogenéticos apesar da grande produção de mudanças nos voluntários durante os ensaios. Uma outra linha de trabalho foi seguida por Signorini et al (2005) com a publicação de dois EPHs de *Plumbum metallicum* e *Piper methysticum* e comparar os resultados com uma experimentação clássica de *Plumbum*, originalmente publicada em 1828. Outros têm desenvolvido atalhos para as experimentações clássicas, geralmente com menor rigor experimental, publicando EPHs com sintomas produzidos durante uma noite de sono do voluntário após exposição ao medicamento, como se deu com a quase totalidade dos ensaios analisados no idioma holandês em nossa revisão.

A possível presença de efeitos não-locais do medicamento homeopático tem sido objeto de vários artigos e debates na literatura homeopática recente (Walach 2000; Milgrom, 2002). Apesar de sua baixa plausibilidade, a hipótese de possíveis efeitos não-locais do medicamento homeopático em EPHs foi testada num estudo preliminar por Walach et al (2004), concluindo os autores que os sintomas patogenéticos aparentemente eram específicos do medicamento e não-locais, porém sem eliminar outras hipóteses rivais mais conservadoras. Nesta linha de raciocínio, metanálise recente que incluiu 57 ensaios clínicos para tratamento de enxaqueca mostrou que os sintomas mais comuns dos pacientes em uso de placebo estavam associados a episódios de enxaqueca, como náusea, fono e fotofobia ou então a queixas associadas ao uso da droga ativa (como pressão torácica nos ensaios com triptanos), embora alguns não tivessem uma explicação plausível (Reuter et al, 2003).

Os resultados desta revisão mostram que a ocorrência de efeitos patogenéticos tem sido contaminada, e alertam para a necessidade de usar técnicas apropriadas de controle, discriminando sintomas comuns ao voluntário dos sintomas novos possivelmente provocados pelo medicamento testado. Estratégias de minimização de erros como uso do placebo para comparação individual, voluntários sem relação de dependência com o pesquisador e que desconhecem o que estão usando, supervisores que desconhecem a substância testada e quem está usando o placebo ou medicamento, balanceamento dos grupos em termos de gênero, uso

de instruções padronizadas, período de pré-observação com e sem placebo, definição prévia de diretrizes para seleção de efeitos patogénéticos, critérios claros de inclusão e exclusão, randomização e supervisão moderada devem ser aplicadas. Além do uso obrigatório do placebo em todos os voluntários, numa fase inicial ou durante a experimentação, têm sido também propostos vários filtros para atribuição de causalidade que se valem de informações do observador, do supervisor ou de índices patogénéticos especificamente construídos (Fisher & Dantas, 2001).

O nosso estudo apresenta limitações decorrentes da baixa qualidade informativa dos EPHs publicados no período, o que pode ter afetado a análise da qualidade metodológica, além da larga distribuição ao longo de cinco décadas. A qualidade da publicação de EPHs poderia ser melhorada se editores de revistas e de repertórios homeopáticos concordassem em requisitos mínimos para a disseminação dos seus resultados. Estes poderiam incluir uma descrição adequada do contexto do estudo, dados demográficos, medicamento testado (fonte, modo de preparação, posologia), critérios de inclusão e exclusão dos voluntários claramente citados, avaliação clínica pré e pós-ensaio, menção de abandonos e perdas no seguimento, amostra representativa e suficiente, aprovação ética, delineamento experimental e critérios pré-definidos para julgamento das mudanças ocorridas durante o experimento. Seria útil, ademais, a criação de um cadastro internacional para registro público prévio de EPHs, seguindo a recente orientação da Organização Mundial da Saúde para ensaios randomizados controlados.

O processo atual de aprovação de medicamentos alopáticos exige a realização de testes em voluntários saudáveis para avaliar a tolerância de uma nova droga (escala de dosagem segura e exclusão de quaisquer reações extremamente tóxicas comuns e peculiares aos humanos) e também para obter dados básicos de farmacocinética, constituindo os testes clínicos de fase I. Apesar de algumas similaridades (amostra pequena, desfechos clínicos mais abertos, desenhos controlados com placebo, observação de mudanças subjetivas e objetivas), os EPHs se diferenciam dos estudos fase I em vários aspectos que os fazem únicos dentro do repertório de desenhos experimentais em medicina, inclusive a ausência de efeitos toxicológicos esperados de medicamentos homeopáticos em altas diluições e a imprevisibilidade e diversidade de efeitos patogénéticos que podem surgir. Como visam produzir sintomas que serão usados em prescrições homeopáticas individualizadas, os EPHs devem registrar um alto nível de

detalhamento nos sintomas observados. Entretanto, eles se valem de medicamentos que usam nanodiluições dinamizadas das substâncias originais com a expectativa de produção de efeitos patogénéticos, não estando ainda claro se seriam idiossincráticos e dose-independentes (com muito baixa probabilidade prévia, numa perspectiva bayesiana, o que exigiria um desenho experimental diferente dos usados nos estudos de fase I) ou comuns e dose-dependentes, presentes em grande número de voluntários. A definição futura da natureza dos efeitos patogénéticos em EPHs é fundamental para um desenho mais robusto que permita obter conclusões acuradas e precisas acerca de cada medicamento testado.

Não há ainda uma resposta definitiva, de uma perspectiva científica, para a principal questão levantada pelos EPHs: medicamentos homeopáticos em altas diluições provocam mudanças no estado de saúde de voluntários aparentemente saudáveis? Se pesquisas adequadas e bem-conduzidas fornecerem uma resposta negativa à questão, será necessário expurgar todas as informações derivadas de EPHs que integram a matéria médica homeopática. Se, por outro lado, mostrar que medicamentos homeopáticos podem produzir efeitos específicos, mas apenas numa minoria de voluntários, será necessário um re-estudo e reformulação do processo usado para obter informação em EPHs. A re-emergência da hormese como um modelo fundamental de dose-resposta na toxicologia, inibida no passado pela influência de agências reguladoras e pela associação com a homeopatia (Calabrese, 2005b), poderá provocar uma profunda revisão dos atuais conceitos relacionados à avaliação de riscos toxicológicos e à ação estimulatória de substâncias em baixíssimas concentrações com importantes implicações para o desenvolvimento de EPHs.

A introdução por Hahnemann, há mais de 200 anos, do EPH como método de produção científica do conhecimento homeopático, para aplicação no tratamento dos pacientes, foi um grande avanço metodológico, revolucionário para sua época. Entretanto, esta revisão sistemática mostrou que EPHs publicados entre 1945 e 1995 têm sérias deficiências no controle e análise de resultados, fazendo com que seus resultados não sejam confiáveis, sendo virtualmente portadores de informações falsas que podem estar provocando danos aos pacientes tratados homeopaticamente, e em boa fé, por médicos competentes. Apesar das deficiências identificadas nesta revisão, vários estudos clínicos randomizados com prescrição individualizada do medicamento homeopático têm mostrado um resultado superior ao placebo. Pode-se portanto inferir que estes resultados ainda poderiam ser melhores se as

informações para prescrição do medicamento homeopático, geradas em EPHs, fossem inteiramente válidas e confiáveis. À medida que novas provas científicas, obtidas em estudos clínicos randomizados controlados, se acumulam sobre a eficácia da homeopatia em diferentes doenças e agravos à saúde, há uma necessidade crescente de pesquisar e desenvolver novas, e válidas, estratégias metodológicas para um dos pilares da homeopatia – o ensaio patogenético homeopático.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

1. Os ensaios patogenéticos homeopáticos publicados em seis idiomas, entre 1945 e 1995, apresentam em sua maioria baixa qualidade metodológica, com tendência de melhora nas décadas mais recentes.
2. A incidência de efeitos patogenéticos foi observada em 98% das publicações e em 84% dos voluntários, estando inversamente associada com a qualidade metodológica dos estudos: estudos de qualidade superior produziram menos efeitos patogenéticos quando comparados a ensaios de menor qualidade metodológica.
3. Ensaios patogenéticos homeopáticos se mostraram bastante seguros, com poucos relatos de abandonos e sem registros de sérios riscos à saúde, apesar da elevada incidência de alterações somáticas e psíquicas nos voluntários.
4. A análise das publicações não autoriza conclusões definitivas sobre a atribuição do efeito observado ao medicamento testado em função de importantes omissões no relato e falhas metodológicas, particularmente em relação a randomização, mascaramento, critérios de atribuição causal dos efeitos observados e critérios de inclusão e exclusão dos voluntários.
5. Há uma urgente necessidade de desenvolver novos projetos e desenhos experimentais para testar medicamentos homeopáticos em voluntários sadios, bem como de descrevê-los satisfatoriamente para que a prática homeopática seja realizada de forma mais científica e esclarecida.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Allen TF. The Encyclopedia of Pure Materia Medica. New Delhi: Jain Publishers, 1982.

Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes Médicas. Disponível em : <http://www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em: 15 janeiro 2006.

Bhandari M, Richards RR, Prague S, Schemitsch EH. Quality in the reporting of randomized trials in surgery: Is the Jadad scale reliable? *Control Clin Trials* 2001; 22:687-688.

Bellows HP. The Test Drug-Proving of the O. O. & L. Society : a reproving of Belladonna being an experimental study of the pathogenic action of that drug upon the healthy human organism. Boston: The O. O. & L. Society, 1906.

Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:1878-86.

Berliner H.S. A larger perspective on the Flexner report. *Int. J. Health Serv.* 1975; 5:573-92.

Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet.* 1972;1:1279-82.

Bodman FH. Provers. *Brit Hom J* 1964; 53:161-70.

Brien S, Lewith G, Bryant T. Ultramolecular homeopathy has no observable clinical effects. A randomized, double-blind, placebo-controlled proving trial of Belladonna 30C. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56:562-8.

Buckley NA, Smith AJ. Evidence-based medicine in toxicology: where is the evidence? *Lancet* 1996; 347: 1167-69.

Calabrese EJ. Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005 (a); 204:1-8.

Calabrese EJ. Paradigm lost, paradigm found: the re-emergence of hormesis as a fundamental dose response model in the toxicological sciences. *Environ Pollut* 2005(b); 138:379-411.

Chibeni SS. On the scientific status of homeopathy. *Homeopathy* 2001; 90:92-8.

Clover AM, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of *Pulsatilla* 3x. *Br Hom J* 1980; 69:134-49.

Clutterbuck H. Lectures on blood-letting. Philadelphia : Haswell, Barrington and Haswell, 1829.

Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342:1887-92.

Coulter HL. Divided legacy: the conflict between homoeopathy and the American Medical Association. Richmond: North Atlantic Books, 1982.

Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy: a meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:27-33.

Dantas F. Desinformação e deformação no ensino médico: a homeopatia no contexto da farmacologia médica. *Rev Bras Educ Med.* 1985; 9:25-9.

Dantas F. Experimentação patogenética homeopática: abordagem metodológica. *Revista de Homeopatia* 1986 (a); 171: 33-40.

Dantas F. Reflexões sistêmicas sobre a definição de médico homeopata. *Gazeta Homeopática* 1986 (b); 1:2-11.

Dantas F. Expérimentations pathogénétiques: abord methodologique. *Homéopathie* 1987; 5:49-54.

Dantas F. Lógica clínica homeopática. *Revista de Homeopatia* 1991; 56:48-54.

Dantas F. Estratégias metodológicas e eficácia da homeopatia: um estudo meta-analítico em quatro revistas homeopáticas durante três anos. *Pesquisa Homeopática* 1993; 8:37-53.

Dantas F. How can we get more reliable information from homoeopathic pathogenetic trials? A critique of provings. *Br. Hom. J.* 1996; 85: 230-6.

Dantas F. Nécessité d'améliorer la fiabilité de l'information en homéopathie: évaluation critique des "provings". *L'Homéopathie Européenne* 1997 (a); 4: 17-22.

Dantas F. Como podemos obtener informacion mas confiable de los estudios de patogenesias? Una critica a las experimentaciones puras. *Bol Mex Hom* 1997 (b); 30: 61-8.

Dantas F. Como podemos obter informações mais confiáveis de ensaios patogenéticos homeopáticos? Uma crítica das experimentações. *Revista de Homeopatia* 1998; 63: 45-51.

Dantas F, Fisher P. A systematic review of homoeopathic pathogenetic trials ('provings') published in the United Kingdom from 1945 to 1995. In: Ernst E, Hahn EG. *Homoeopathy: a critical appraisal*. London: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 69-97.

Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Br Hom J* 2000; 89 (Suppl 1), S35-8.

Dantas F. Individualised homeopathy as an adjunctive treatment in asthma [letter]. *Thorax* 2003; 58:826

Dantas F. Incidência de efeitos patogenéticos não-farmacológicos e triviais numa amostra de estudantes de medicina. *Revista de Homeopatia* 2004; 69:5-10.

Dantas F. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? [letter]. *Lancet*. 2005; 366:2083

Drici M, Raybaud F, De Lunardo C, Iacono P, Gustovic P. Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 204-6.

Ebell MH, Barry HC, Slawson DC, Shaughnessy AF. Finding POEMs in the medical literature. *J Fam Pract*. 1999; 48:350-5.

Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196:129-136.

Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268:2420-5.

Fillmore M, Vogel-Sprott M. Expected effect of caffeine on motor performance predicts the type of response to placebo. *Psychopharmacology* 1992; 106:209-14.

Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenetic trials of *Acidum malicum* and *Acidum ascorbicum*. *Br Hom J* 2001; 90: 118-25.

Fisher P, Chatfield K, Mathie R. Homeopathy in childhood asthma. *Thorax* 2003; 58:827.

Fisher P, Berman B, Davidson J, Reilly D, Thompson T. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005; 366:2082-3.

Flack JM, Ensrud KE, Mascioli S, Launer CA, Svendsen K, Elmer PJ, Grimm RH Jr. Racial and ethnic modifiers of the salt-blood pressure response. *Hypertension* 1991;17(1 Suppl):I115-21.

Gevitz N. Sectarian medicine. *JAMA* 1987; 257:1636-40.

Green DM. Pre-existing conditions, placebo reactions and "side effects". *Ann Int Med* 1964; 60:255-265.

Greenland S. Quality scores are useless and potentially misleading. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 290-6.

Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ et al. Users' Guides to the Medical Literature. XXV: Evidence-Based Medicine: Principles for Applying the Users' Guides to Patient Care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284: 1290-6.

Haehl R. Samuel Hahnemann: his life & work. v.2. New Delhi: Jain 1983. p. 103

Hahnemann S. *Organon of the rational art of healing*. London: J.M.Dent & Sons Ltd. 1913.

Hahnemann S. *Materia medica pura*. v.1. London: Homoeopathic Publishing Co. 1936. p.19

Hahnemann S. *Organon da Arte de Curar*. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.

Hjort PF. Inequities in medical care: consequences for all. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1984; (suppl. 34):75-84.

Hughes R. *A Manual of pharmacodynamics*. 6.ed. London: Leath and Ross, 1912.

Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20:177-83.

Jacobs J, Jonas WB, Jimenez-Perez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: Combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:229-34.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.

Jansen GRHJ, Veer ALL, Hagenaaers J, Kuy A. Lessons learnt from an unsuccessful clinical trial of homoeopathy: results of a small-scale, double-blind trial in proctocolitis. *Br Hom J* 1992; 81:132-8.

Jouanny J. *Contribution à l'étude de la fiabilité des pathogenesies*. v.1. Lyon: Boiron, 1983.

Joubert P, Rivera-Calimlim L, Lasagna L. The normal volunteer in clinical investigation: How rigid should selection criteria be? *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 253-7.

Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323:42-6.

King LS. *The medical world of the 18th century*. Huntington : Robert E. Krieger, 1971.

King LS. *Medical thinking: a historical preface*. New Jersey : Princeton University Press, 1982.

Krishna DR, Shekar MS. Cytochrome P450 3A: genetic polymorphisms and inter-ethnic differences. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005;27:559-67.

Linde K, Clausius N, Ramirez G et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997; 350:834-43.

Lindsley BT. *Pioneers of Homoeopathy*. Philadelphia: Boericke & Tafel, 1897.

Louis PCA. *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie*. Paris: Librairie de l'Académie Royale de Médecine, 1835.

Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:505-11.

McIntyre N, Popper K. The critical attitude in medicine: the need for a new ethics. *Br Med J* 1983; 287:1919-23.

McKeown T. The role of medicine: dream, mirage or nemesis? Oxford: Basil Blackwell, 1984.

Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948; ii: 769-82.

Milgrom LR. Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement: a qualitative, non-local metaphor for homeopathy based on quantum theory. *Homeopathy* 2002; 91:239-48.

Morabia A. P. C. A. Louis and the birth of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1327-33.

Mulrow C. Rationale for systematic reviews. In: Chalmers I, Altman DG. *Systematic reviews*. London: BMJ Publishing Group, 1995. p. 1-8.

Nony P, Boissel JP, Girard P et al. The role of an initial single-blind placebo period in phase I clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; 8: 185-7.

Olkin I. Invited Commentary: Re: "A critical look at some popular meta-analytic methods". *Am J Epidemiol* 1994; 140: 297-9.

Osler W. Unity, Peace and Concord. In: *Aequanimitas: with other addresses to medical students, nurses and practitioners of medicine*. 3 ed. New York: Blakiston Company, 1953.

Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *Can Med Assoc J* 1988; 138:697-703.

Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Relative citation impact of various study designs in the health sciences. *JAMA*. 2005; 293:2362-6.

Payer L. *Medicine & Culture: varieties of treatment in the United States, England, West Germany, and France*. New York: First Owl Books, 1996.

Pereira JCR. *Análise de dados qualitativos: Estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais*. 2. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1999.

Petros P. Non-linearity in clinical practice. *J Eval Clin Pract*. 2003; 9:171-8.

Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *New Eng J Med* 1968; 279:678-9.

Reilly D, Taylor M, Beattie N et al. Is the evidence for homoeopathy reproducible? *Lancet* 1994; 334: 1601-6.

Reuter U, Sanchez Del Rio M, Carpay JA, Boes CJ, Silberstein SD; GSK Headache Masters Program. Placebo adverse events in headache trials: headache as an adverse event of placebo. *Cephalalgia*. 2003; 23:496-503.

Riley DS. Extracting symptoms from homoeopathic drug provings. *Br Hom J* 1997; 86:225-28.

Rocha JSY. O hospital universitário e as tendências atuais na educação médica. *Rev Bras Educ Med* 1979, 3:41-5.

Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope*. 2003; 113:1645-57.

Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:578-83.

Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979; 32:51-63.

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273:408-12.

Scroyens F, Cecchi M, Saetonne MF et al. Homeopathic proving of Hydrogen. Milano: Anais do 54º Congresso Internacional da LMHI, 1996. p.88.

Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartley L et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; 366:726-32.

Sherr J. The homeopathic proving of Hydrogen. West Malvern: Dynamis School 1992.

Sibille M, Deigat N, Olganier V, Durand DV, Levrat R. Adverse events in phase one studies: a study in 430 health volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:389-93.

Sica D. Optimizing hypertension and vascular health: focus on ethnicity. *Clin Cornerstone* 2004;6:28-38.

Siegel RM, Kiely M, Bien JP et al. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. *Pediatrics* 2003;112:527-31.

Signorini A, Lubrano A, Manuele G et al. Classical and new proving methodology: Provings of *Plumbum metallicum* and *Piper methysticum* and comparison with a classical proving of *Plumbum metallicum*. *Homeopathy* 2005; 94:164-74.

Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics*. 2001; 108:239-47.

Templeton WL. Cadmium metallicum. *Br Hom J* 1949;39:60-4.

The Medical Investigation Club of Baltimore. *A pathogenetic materia medica*. Philadelphia: Boericke & Tafel, 1895.

Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:1003-9.

Vandenbroucke JP, De Craen AJM. Alternative Medicine: a “mirror image” for scientific reasoning in conventional medicine. *Annals Int Med* 2001; 135:507-13.

Voudoris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain* 1990; 43:121-8.

Walach H. Research in Homoeopathy in Germany during the Thirties: Inquiry by the Reichsgesundheitsamt 1936-1939 , the remedy proving by Martini. *Berlin J Research Hom* 1991; 1:325-38.

Walach H. Magic of signs: a non-local interpretation of homeopathy. *Br Hom J* 2000; 89:127-40.

Walach H, Sherr J, Schneider R, Shabi R, Bond A, Rieberer G. Homeopathic proving symptoms: result of a local, non-local or placebo process? A blinded, placebo-controlled pilot study. *Homeopathy* 2004; 93:179-85.

White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial. *Thorax*. 2003; 58:317-21.

Wolf S, Pinsky RH. Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions 1954; *JAMA* 155: 339-41.

Wulff HR. *Rational diagnosis and treatment*. Oxford : Blackwell, 1976.

ANEXOS

ANEXO 1

Parecer do Comitê de Ética Institucional

da UNIFESP

ANEXO 2

Formulário de avaliação dos estudos

SYSTEMATIC REVIEW OF HOMEOPATHIC PATHOGENETIC TRIALS

Flávio Dantas & Peter Fisher

ANALYSIS SHEET

Paper No. _____

ITEM	OPTIONS / COMMENTS	ASSESS- MENT
GENERAL INFORMATION		
1.Full reference	Specify author, title, year, journal, volume, pages (eg. Clover AM, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of Pulsatilla 3x. <i>Br Hom J</i> 1980; 69 : 134-49)	* Use a separate sheet
2.Type of publication	a) homoeopathic journal; b) homoeopathic congress or symposium; c) book; d) other - please specify	
3.Country where proving was conducted	a) Argentina; b) Brasil; c) France; d) Germany; e) UK; f) Mexico; g) USA; h) Austria; i) India; j) The Netherlands; k) Belgium; l) Spain; m) other (specify)	
4.Language	a) English; b) French; c) Spanish; d) Portuguese; e) German; f) Dutch	
5.Number of authors	Specify the number	
MEDICINE		
6.Name	Specify full latin name (or conventional abbreviation)	
7.Dilution(s)	a) not stated; b) specify scale and degree (e.g. C30, X3, LM6, etc...)	
8.Method of dilution	a) not stated; b) manual in separate flasks (Hahnemannian); c) manual in a single flask (Korsakovian); d) manual followed by mechanical/machine dilution; e) other - specify	
9.Presentation	a) not stated; b) drops; c) globules; d) tablets; e) powder; f) other - specify	
10.Dose	a) not stated; b) write the quantity (or range) of each intake	
11.Frequency per day	a) not stated; b) specify the number of intakes per day	
12.Repetition of doses	a) not stated; b) single dose; c) until symptoms; d) repeated doses for fixed period; e) other - specify	
13.Total duration of proving*	a) not stated; b) specify mean number in days (eg. 120) * including pre-observation and washout periods	
14. Number of <i>active treatment periods</i> and duration per volunteer (in days)	a) not stated; b) specify the number of periods and the maximum number of days the volunteer was using the homoeopathic medicine during the proving (eg. 4 x 7 days)	
15.Source of the drug	a) not stated; b) partial description; c) complete description (origin, pharmacognosy); d) unknown	
16.Mode of preparation	a) not stated; b) partial description; c) complete description / is fully reproducible	
17.Preparation responsibility	a) not stated; b) homeopathic company; c) homeopathic pharmacy; d) author(s); e) other - specify	
VOLUNTEERS		

18.Initial number	a) not stated; b) specify the initial number of volunteers	
19. Final number	a) not stated; b) specify the number of volunteers whose results <i>were included in final analysis</i>	
20.Ethnic origin	a) not stated; b) caucasian; c) mongoloid; d) negroid; e) other - specify [<i>questions 20,21,22,23 and 24 should be answered only for volunteers included in final analysis</i>]	
21.Sex	a) not stated; b) number of male; c) number of female	
22.Age	a) not stated; b) specify the interval (e.g. 17-70) in years	
23.Occupation	a) not stated; b) medical or homoeopathic student; c) homoeopathic medical doctors; d) other - specify [letter followed by the corresponding number -eg, if 7 medical students, write b7]	
24.No. of control volunteers	a) not stated; b) no ; c) yes (specify how many - for crossover design total number)	
25.Percentage of sensitive volunteers	a) not stated; b) yes - specify the proportion of volunteers that had reported symptoms using the medicine (number of sensitive divided by total number included in final analysis; multiply the result by 100); c) not applicable	
26.Inclusion criteria	a) not stated; b) partially stated; c) clearly stated	
27.Exclusion criteria	a) not stated; b) partially stated; c) clearly stated	
28.Assessment of health status prior to admission	a) not stated; b) yes - please specify using the numbers - 1: only clinical; 2: use of psychological questionnaire; 3: use of specific health status questionnaire; 4: use of laboratory findings; 5: other - specify	
29. Training of volunteers	a) not stated; b) stated (specify mean number of hours)	
30.Personality traits	a) not stated; b) stated	
31.Physical characteristics	a) not stated; b) stated	
32. Informed consent	a) not stated; b) no; c) yes	
33.Method of recruitment	a) not stated; b) personal invitation to students or interested people; c) advertisement; d) other - specify	
STUDY DESIGN		
34. Protocol approved by Ethical Committee	a) not stated; b) yes	
35. Direction / Coordination	a) not stated; b) homoeopathic medical doctor; c) non-homoeopathic medical doctor and homoeopathic researcher; d) homoeopathic practitioner; e) other - specify; f) can't say	
36. Randomization	a) not stated; b) no; c) yes / stated	
37. Sequence generation of subjects in the proving	a) not stated; b) coin toss; c) card shuffle; d) random number table; e) computer; f) minimization; g) other - specify; h) not applicable (if no randomization was done)	

38. Allocation concealment	a) not stated; b) sequentially numbered, opaque, sealed envelopes; c) numbered or coded containers; d) pharmacy; e) central randomization (by telephone to a proving coordinating office); f) other - specify; g) not applicable (no randomization)	
39.Masking (blindness) of volunteers	a) not stated; b) no ; c) yes	
40. Masking of supervisor	a) not stated; b) no ; c) partial (eg. not during placebo run-in period); d) complete	
41.Use of placebo	a) not stated; b) no; c) yes	
42.Pre-proving observation period without placebo	a) not stated; b) no; c) yes	
43.Placebo run-in period	a) not stated; b) no ; c) yes; d) not applicable (no placebo use)	
44.Placebo distinguishable from verum	a) no ; b) yes; c) don't know / in doubt; d) not applicable	
45.Placebo potentised	a) not stated; b) no ; c) yes; d) not applicable	
46.Comparative group	a) no ; b) yes	
47.Crossover	a) no ; b) yes	
48. Washout period (post-treatment observation)	a) no; b) yes	
49.Management of adverse effects	a) not stated; b) use of homoeopathic antidotes; c) use of homoeopathic simillimum; d) exclusion only; e) use of conventional drugs; f) other - specify	
50.Rules for stopping proving medicine	a) not stated; b) not defined; c) pre-defined	
ASSESSMENT		
51. Use of symptoms diary	a) not stated; b) no; c) yes	
52. Type of diary	a) unstructured (open); b) semi-structured (only areas of symptoms with blanks spaces to be fulfilled with specific symptoms, its attributes or qualifiers); c) fully structured (includes in addition to 'b' a list of specific symptoms); d) not applicable	
53.Initial interview (case-taking / past symptoms collection)	a) not stated; b) no; c) yes	
54. Follow-up interview	a) not stated; b) no; c) yes - specify the mean number per volunteer	
55. Use of laboratory investigations	a) no ; b) yes	
56.Use of psychological tests	a) no ; b) yes	

57. Withdrawal / dropout of volunteers [losses to follow-up]	a) not stated; b) no; c) yes - please specify the percentage (number of withdrawals/dropouts divided by <i>number of included volunteers</i> , multiplied by 100)	
58. Reason for withdrawal	a) not stated; b) stated - specify using the numbers - 1: ineligibility; 2: noncompliance; 3: poor quality data; 4: other - specify ; c) not applicable (no withdrawal/dropout)	
59. Withdrawal due to severe adverse effects	a) not stated; b) no; c) yes - specify the percentage (number of withdrawal due to severe adverse effect divided by <i>number of included volunteers</i> , multiplied by 100)	
60. Presence of adverse effects	a) not stated; b) no; c) yes - specify the percentage (number of volunteers reporting adverse effects divided by <i>number of included volunteers</i> , multiplied by 100)	
61. Pre-defined categories for assessment of the attributes of a symptom	a) not stated; b) no ; c) yes - e.g. mild, moderate and severe for intensity of symptoms or very often, often, a few times and once or twice for frequency of symptoms	
PRESENTATION OF RESULTS		
62. Frequency of symptoms in the sample*	a) not stated ; b) stated * Incidence of each symptom in proving sample or total number of volunteers that experienced each symptom	
63. Integrate description of complete symptoms*	a) no ; b) partially, in some cases; c) for all symptoms (*a complete symptom contains at least 3 of the following attributes: location, character/sensation, modalities, concomitants)	
64. Analytical presentation*	a) no ; b) yes (*listing of symptoms by anatomical region or repertory headings)	
65. Chronology of symptoms*	a) no ; b) yes * Description of evolution of symptoms in time	
66. Character of symptoms	a) no ; b) partially, in some cases; c) for all symptoms	
67. Location of symptoms	a) no ; b) partially, in some cases; c) for all symptoms	
68. Duration of symptoms	a) no ; b) partially, in some cases; c) for all symptoms	
69. Onset of symptoms*	a) no ; b) partially, in some cases; c) for all symptoms (*e.g. sudden, rapid, gradual, slow)	
70. Intensity of symptoms	a) no ; b) partially, in some cases; c) for all symptoms	
71. Modalities of symptoms	a) no ; b) yes - please specify if modalities take into consideration - 1: aggravation; 2: amelioration; 3: time; 4: physical/environmental conditions; 5: physiological conditions; 6: other - specify	
72. Concomitant symptoms	a) no ; b) partially, in some cases; c) for all symptoms	

73. Inclusion of prior symptoms that improved during proving time	a) not stated; b) no; c) yes	
74. Detailed report of individual volunteers	a) no; b) partial - at least one; c) complete - all volunteers	
75. Use of symptom tables	a) no ; b) yes - please specify numbers if tables contain information regarding 1: frequency; 2: Areas or repertory headings; c) duration; d) placebo and homoeopathic medicine symptoms; e) severity; f) other - describe	
76. Use of charts	a) no ; b) yes - please specify numbers if graphs are 1: column graphs; 2: bar graphs; 3. histogram; 4. line graphs; 5: pie graphs; 6: other - specify	
INTERPRETATION OF RESULTS		
77. Pre-defined criteria to include drug symptoms	a) not stated; b) no; c) yes - please specify using the numbers 1: occurrence shortly after taking the proving medicine; 2: intensity of the symptom; 3: duration of the symptom; 4: peculiarity/originality of the symptom (idiosyncratic); 5: inner conviction of the volunteer that the symptom was caused by the drug; 6: comparison with placebo-produced symptoms; 7: disappearance of old or current symptom during the proving; 8: incidence of the symptom (confirmation in other volunteers); 9: other - please specify	
78. Use of descriptive statistics (measures of central tendency or dispersion of data)	a) no ; b) yes - please specify using the numbers - 1: arithmetic mean; 2: median; 3: mode; 4: variance; 5: standard deviation; 6: range; 7: other - specify	
79. Use of statistical tests	a) no ; b) yes - please specify using the numbers - 1: T-test; 2: Chi square; 3: McNemar; 4: Fisher-Pearson; 5: Wilcoxon; 6: Mann-Whitney; 7: Kruskal-Wallis; 8: ANOVA; 9: CANOVA; 10: other - specify; c) not applicable	
80. Significant findings claimed	a) no ; b) yes - specify total number of reported symptoms [count 1 symptom as a finding that could be included in repertories as an independent subrubric, e.g. headache < pressure]; c) can't say / in doubt	

PERSONAL JUDGEMENT

After reading the published proving report (and based exclusively on it) :

81. Do you think the symptoms stated as belonging to the medicine can be trusted:	a) certainly; b) almost certainly; c) probably; d) possibly; e) with serious reservations; f) definitely not; g) can't answer; h) none claimed	
82. Would you apply the information given in it into your clinical practice to prescribe this medicine to a patient?	a) certainly; b) almost certainly; c) probably; d) possibly; e) with serious reservations; f) definitely not; g) can't answer; h) none claimed	
83. From a methodological point of view, you judge this report of proving as:	a) Completely reliable; b) very reliable; c) reliable; d) unreliable; e) completely unreliable	
84. Compared to the other reports you read, you think this is:	a) below average; b) average; c) above average; d) much above average; e) excellent	

85. What are your main methodological criticisms to this study?

86. Rationale for the selection of the substance	a) not stated; b) reported toxicity in human beings; c) reported toxicity in animals; d) reported adverse reactions after therapeutic use; e) reported medicinal properties in material doses; f) signature's doctrine; g) other - please specify	
87. Category source of the tested substance	a) plant; b) animal; c) mineral; d) chemicals; e) medicinal drugs; f) energy; g) other - please specify	

ANEXO 3

Lista das publicações analisadas de EPHs

LISTA DAS PUBLICAÇÕES ANALISADAS DE EPHs
(ordem cronológica)

1. Luna Castro H. Clinical applications of Elemuy. The Homoeopathic Recorder. 1945; 341-345.
2. Kenyon JD, Wheeler CE, Woods HF. Drug Proving Committee. Br Hom J 1947; 37:64-66.
3. Templeton WL. Cadmium metallicum. Br Hom J 1949;39:60-64.
4. Templeton WL. Provings of Alloxan. Br Hom J 1949;39:246-281.
5. Templeton WL. A third proving of alloxan. Br Hom J 1951; 41:111-119.
6. Gringauz J. Diclorhidrato de Histamina. Su experimentacion en el hombre (Patogenesisia). Homeopatia 1952; 20: 49-59, 79-85, 147-55.
7. O'Hanlon M. A short proving of Strophantus Sarmentosus. Br Hom J 1952; 42:13-15.
8. Templeton WL. Proving of Strophantus Sarmentosus. Br Hom J 1952; 42:4-12.
9. Templeton WL. Report on Beryllium provings. Br Hom J 1953; 43:78-84.
10. Templeton WL. Provings of Carcinosis. Br Hom J 1954; 44:108-115.
11. Guernonprez M. Penicillinum. Hom Française 1955; 4:197-217;5:265-277.
12. Gutman W. Homeopathic research. J Am Inst Hom 1956; 2: 7-12.
13. Templeton WL. Report on Rauwolfia serpentine. Br Hom J. 1956; 45:155-66.
14. Templeton WL. Provings of Cortisone and ACTH. Br Hom J 1956; 45:89-97.
15. Unger H. Bericht uber eine Versuchsreihe mit Berberis aquifolium (=Mahonie). AHZ 1957; 9: 412-425.
16. Raeside JR. A proving of Hydrophis Cyanocinctus. Br Hom J 1959; 48:196-214.
17. Raeside JR. A proving of Triosteum perfoliatum. Br Hom J 1960; 49:269-278.
18. Raeside JR. Report on a proving of Selenium. Br Hom J 1961; 50:215-225.
19. Raeside JR. A proving of Venus mercenaria. Br Hom J 1962; 51:200-206.
20. Julian O. Pathogenesis of Nepenthes. Br Hom J 1964; 53:259-266.
21. Raeside JR. A proving of Hirudo medicinalis. Br Hom J 1964; 53:22-30.
22. Pai PN. A proving of Chlorpromazine. Br Hom J 1965; 54:102-104.
23. Raeside JR. A proving of Esponjilla (Luffa operculata). Br Hom J 1965; 54:36-44.
24. Panos M, Rogers R, Stephenson J. Thallium metallicum, a proving. J Am Inst Hom 1966; 59:300-303.
25. Raeside JR. A proving of Mandragora Officinarum. Br Hom J 1966; 55:68-75.

- 26.Pai PN. A proving of *Texanus* toxin. *Br Hom J* 1967; 56:94-100.
- 27.Raese JR. A proving of *Colchicum autumnale*. *Br Hom J* 1967; 56:86-93.
- 28.Raese JR. A proving of *Tellurium*. *Br Hom J* 1968; 57:216-220.
- 29.Raese JR. A proving of *Flor de Piedra* (*Lophophytum leandri*). *Br Hom J* 1969; 58:240-246.
- 30.Sankaran P. Pituitary, a proving. *IJHM* 1969; 3: 103-8.
- 31.Krishnamurthy PS. Osteoarthritic nosode proving. *Hahnemannian gleanings* 1970; 37(6):277-81.
- 32.Mezger J. Eine neue Arzneimittelpfung von *Asarum europaeum*. *AHZ* 1970; 3:98-111; 4: 160-169.
- 33.Sankaran P. A proving of *Mimosa pudica*. *Br Hom J* 1970; 59:42-43.
- 34.Sankaran P. *Atrax robustus*, a proving. *Br Hom J* 1970; 59:44-45.
- 35.Pratt NJ. Double blind proving trial by medical students. *Br Hom J* 1971; 60:41-43.
- 36.Raese JR. A proving of *Mimosa pudica*. *Br Hom J* 1971; 60:97-104.
- 37.Rogers R. A testing of LSD in the 30th homeotherapeutic potency. *J Am Inst Hom* 1971; 64:208-210.
- 38.Kluncker W. Eine Arzneimittelpfung von *Espeletia grandiflora*. *AHZ* 1972; 1: 5-14.
- 39.Mezger J. Eine Neuprfung von *Magnesium muriaticum*. *AHZ* 1974; 219: 94-105.
- 40.Muzumdar KP, Augustine VT, Thakur K. Proving of *Abroma augusta folia*. New Delhi: CCRH, 1974.
- 41.Engel PB. A proving of *Nidus edulis*. *Br Hom J* 1975; 64:224-230.
- 42.McIvor EG. *Ginkgo biloba* - a proving. *Br Hom J* 1975; 64:105-106.
- 43.Bayr G. Eine Arzneimittelpfung mit *Adlumia fungosa*. *AHZ* 1976; 221: 46-59.
- 44.Mezger J. Eine Arzneimittelpfung mit *Asterias rubens*. *AHZ* 1976; 221: 133-137.
- 45.Elsas W, Buttner G. Zwei Arzneimittelpfung mit *Onoropodon* und *Acantium*. *AHZ* 1977; 6: 224-229.
- 46.Kishore J. M&B Proving. *The Hahnemannian gleanings* 1977; 44(8):363-366.
- 47.Chakravarty NR. A proving of *prostigmin*. All India Conference of Scientists of Central Council of Research in Indian Medicine and Homoeopathy 1978; 1-5.
- 48.Sankaran P. A proving of *Adamas*. *The Journal of HMAI* 1978; 5:13-17.
- 49.Schindler E. Eine Arzneimittelpfung *Mephites putorius*. *AHZ* 1979; 1: 9-18.
- 50.Smith T. A proving of *Kali carb*. *Br Hom J* 1979; 68:88-92.

- 51.Vrijlandt A. Request for cooperation with a proving of *Pullus gallinaceus*. *Similia Similibus Curentur* 1979; 9:1.
- 52.CCRH. *Baryta iodata*. CCRH Quarterly Bulletin 1980; 2: 10-3.
- 53.CCRH. *Cynodon Dactylon*. CCRH Quarterly Bulletin 1980; 2: 15-23.
- 54.Clover AM, Jenkins S, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of *Pulsatilla* 3x. *Br Hom J* 1980; 69:134-147.
- 55.McIvor EG. *Phormium tenax* - a proving. *Br Hom J* 1980; 69:26-32.
- 56.Wecker L. Eine Arzneimittelpfung von *Dioscorea D4* und *Diosgenin D6*. *AHZ* 1981; 5: 188-195.
- 57.Chakravarty BN. Solar eclipse ray. Proceedings of the 35th International Congress of LMHI: 1982, p. 392-397.
- 58.Chand DH. *Cassia sophera*. Proceedings of the 35th International Congress of LMHI: 1982; p. 381-386.
- 59.Guermonprez M, Traisnel M, Boniface M. Expérimentation pathogénétique de la Naloxone. *Cah Biother* 1982; 73:23-29.]
- 60.Bayr G; Geir W. Eine prufung von *Berberis vulgaris D3* und *D30*. *AHZ* 1983; 228: 177-186; 229: 98-105.
- 61.Groupe Mercurius. Expérimentation comparée de *Nux-vomica*. *Rev Belg Homoeopath* 1983; 16(1):47-57.
- 62.Julian O. Pathogenesis of *Platinum* 1980: a cortico-visceral pharmacodynamic proving. *Br Hom J* 1983; 72:31-50.
- 63.Unger H. Selbstversuch mit peyotl. *AHZ* 1983; 6: 249-255.
- 64.Neustaedter R. *Clematis erecta*. *Hahnemannian Gleanings* 1985; 52:431-438.
- 65.Winston J. *Glonoine*. *J Am Inst Hom* 1984; 76(4):147-150.
- 66.Konig P, Swoboda F. Arzneimittelpfung mit *Acidum succinicum D30*. *Documenta homoeopathica* 1985; 6: 239-263.
- 67.Rastogi DP, Singh KS, Singh VP. Pathogenesis of new drugs: *Formic acid*. CCRH Quarterly Bulletin 1985; 7: 3-6.
- 68.Rastogi DP. *Cuprum oxydatum nigrum*; a proving report. CCRH Quarterly Bulletin 1985; 7: 7-10.
- 69.Sherr J. The homoeopathic proving of *Scorpion*. West Malvern: Dynamis School 1985
- 70.Swoboda F. Arzneimittelpfung mit *Abrotanum D30*. *Documenta homoeopathica* 1985; 6: 225-237.

71. Bayr G, Stubler M. Haplopappus baylahuen: eine Prüfung mit den Potenzen D2, D3, D6 und D12. Heidelberg: Haug, 1986.
72. Krassnig C. Eine Arzneimittelpfung mit Ambra D30. Documenta homoeopathica 1986; 7: 249-267.
73. Mose P. Homöopathische Arzneimittelpfung und statistische Methodik. Untersuchung zur anwendungsmöglichkeit statistischer Methoden der Versuchsplanung und Auswertung bei einer Homöopathischen Arzneimittelpfung von Cantharis. Dissertation. Medizinische Hochschule Hannover, 1986.
74. Muzumdar KP, Augustine VT, Thakur K. Proving of Kali muriaticum. Revised ed. New Delhi: CCRH 1986.
75. Rohrer A. Eine Arzneimittelpfung mit Badiaga D30. Documenta homoeopathica 1986; 7: 237-247.
76. Dorfman P, Guillemain J, Levy P, Tetau M. Réexpérimentation pathogénétique de Cuprum met. 30CH. Cahiers de Biothérapie 1987; 93:47-56.
77. Drexler L, Parschalk K. Bericht über die Arzneimittelpfung Sepia D30. Documenta Homoeopathica 1987; 8:263-269.
78. Long B, Souk-Aloun P, Froment D. Pathogénésie de l'Oxprenolol. Rev Belg Homoeopath 1987; 20:49-69.
79. Rohrer A. Eine Erweiterung der Arzneimittelpfung von Serum anguillae. Documenta Homoeopathica 1987; 8:199-216.
80. Swoboda F, König P. Erste Arzneimittelpfung von Magnesium fluoratum D30. Documenta homoeopathica 1987; 8: 231-262.
81. Urban E. Propolis. Proceedings of the 42th International Congress of LMHI: 1987; p.152-157.
82. Bottcher-Haase C, Lido H, Stubler M. Arzneimittelpfungen von Luffa operculata bis 1986. AHZ 1988; 233: 90-96.
83. Gluck W. Arzneimittelpfung Vincetoxicum, ein Inhaltsstoff des "Engystol". Documenta Homoeopathica 1988; 9: 289-293.
84. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética. Revista de Homeopatia 1988; 53:4-62.
85. Pulido ME et al. Perfil de un nuevo medicamento homeopático: Euphorbia pulcherrima wild, nochebuena o poinsettia. La Homeopatia de México 1988; 511:21-25.

- 86.Souk-Aloun P, Pepey C, Long B. Expérimentation de *Brucella melitensis*. Rev Belg Homoeopath 1988; 21:83-89.
- 87.Vakil AE, Vakil VE, Nanabhal AS. Iodum. Br Hom J 1988; 77:152-154.
- 88.Flores Toledo D. *Psilocybe Caerulesens* Murray - Variedade Mazatecorum (Fungos Alucinogenos). Revista de Homeopatia 1989; 54: 3-9.
- 89.Nagpaul VM, Dhawan IM, Vichitra AK, Rastogi DP. *Tarentula hispanica* - a reproving. Br Hom J 1989; 78:19-26.
- 90.Pulido ME et al. *Pyracantha koidzumii* rehd, nuevo medicamento homeopático. La Homeopatia de México 1989; 493:23-26.
- 91.Pulido ME et al. Yumel: um medicamento homeopático verdadeiro. Revista de Homeopatia 1989; 2:47-56.
- 92.Souk-Alloun P, Pepey C. Proving du Propanolol: methodologie et resultat. Rev Belg Homoeopath 1989; 41:19-33.
- 93.Tscherteu R. Arzneimittelpfung von herakleum. Documenta homoeopathica 1989; 9: 295-338.
- 94.Vakil AE, Nanabhai AS, Vakil YE. A study of *Iris Versicolor* 3c. Br Hom J 1989; 78:15-18.
- 95.Vakil P. *Tamarindus indicus*. CCRH Quarterly Bulletin 1989; 10: 31-5.
- 96.CCRH. *Thea chinensis*. CCRH Quarterly Bulletin 1990; 12: 16-7.
- 97.CCRH. *Cassia fistula*. CCRH Quarterly Bulletin 1990; 12: 9-11.
- 98.Lesigang H, Kuhnen W. *Acidum salicylicum* - eine Arzneimittelpfung. Documenta Homoeopathica 1990;10:255-265.
- 99.Auger PH, Duvinage F, Guermonprez M, Boniface M, Traisnelm M. *Harpagophytum procumbens* pour préparations homéopathiques: étude botanique, experimentation clinique. Hom Française 1991; 79:26-29.
- 100.CCRH. *Atista indica*. CCRH Quarterly Bulletin 1991; 12: 6-8.
- 101.CCRH. *Azadirachta indica*. CCRH Quarterly Bulletin. 1991; 13: 4-6.
- 102.CCRH. *Curcuma longa* (A short proving). CCRH Quarterly Bulletin 1991; 13: 9-12.
- 103.CCRH. *Tela aranea*. CCRH Quarterly Bulletin 1991; 12: 12-5.
- 104.CCRH. *Tilophora indica*. CCRH Quarterly Bulletin 1991; 13: 7-8.
- 105.Lesigang H. Arzneimittelpfung von *Oenanthe crocata*. Documenta homoeopathica 1991; 11: 255-265.

- 106.Pulido ME et al. *Mimosa tenuiflora* poi o tepescohuite, nuevo medicamento homeopático. *Memorias del IV Congreso Internacional de Medicina Tradicional y Folklorica* 1991;55-59.
- 107.Ache M, Mattitsch G. *Arzneimittelprüfung mit Aegopodium podagraria*. *Documenta Homoeopathica* 1992; 12: 193-245.
- 108.Brown D, Lange A. *Candida parapsilosis*. *Homoeopathic Links* 1992; 5:21-22.
- 109.Dam K. *Calcium sulphuricum*. *Simillima* 1992; 1: 22-28.
- 110.Daws J, Scriven D. *The making and proving of Sol Britannic*. Tunbridge Wells: Helios 1992.
- 111.Gnaiger J. *China - eine Arzneimittelprüfung*. *Documenta Homoeopathica* 1992; 12:253-269.
- 112.Lesigang H. *Latrodectus mactans*, *Arzneimittelprüfung*. *Documenta Homoeopathica* 1992; 12: 271-282.
- 113.Long B, Cayrel P. *Rosmarinus officinalis*. *Rev Belg Homoeopath* 1992; 25:37-44.
- 114.Maishi AI, Chaghtai SA, Khan G. *On medicinal effect of Moringa oleifera with special reference to proving*. *Proceedings of 2nd International Congress of OMHI* 1992; 1-6.
- 115.Maishi AI, Shoukat Ali PK, Chaghtai SA, Khan G. *A reproving and comparative study of Parthenium hysterophorus, L. a medical hazard in India*. *Proceedings of 2nd International Congress of OMHI* 1992; 273-278.
- 116.Marim M. *Uma abordagem em experiência patogenética II*. *Revista de Homeopatia* 1992; 57:29-89.
- 117.Sherr J. *The homeopathic proving of Hydrogen*. West Malvern: Dynamis School 1992.
- 118.Souk-Aloun P. *Proving exploratoire de la Cyclosporine (Ciclosporine)* 30 CH. *Homeopathie Française* 1992; 80:22-24.
- 119.Vakil P. *Citrullus lanatus*. *Provings and clinical symptoms of new, old and forgotten remedies*. Bombay: Vakil Homoeopathic Prakashans 1992. p. 1-6.]
- 120.Vakil P. *Mangifera indica*: *Provings and clinical symptoms of new, old and forgotten remedies*. Bombay: Vakil Homoeopathic Prakashans 1992. p.47-56.
- 121.Vakil P. *Parthenium hysterophorus linn*: *Provings and clinical symptoms of new, old and forgotten remedies*. Bombay: Vakil Homoeopathic Prakashans 1992. p.12-16.
- 122.Vakil P. *Musa sapientum*: *Provings and clinical symptoms of new, old and forgotten remedies*. Bombay: Vakil Homoeopathic Prakashans 1992. p.17-25.
- 123.Dam K, Lassaauw Y. *Muriaticum acidum*. *Simillima* 1993; 1: 20-28.

- 124.Dam K. Hyoscyamus dreamproving and situation. Simillima 1993; 2: 87-90.
- 125.Lassauw Y. Aurum sulphuricum dream proving. Simillima 1993; 2: 28-32.
- 126.Meijer GOV, Pelt MH. Seminar Report Jurgen Becker, Magnesium phosphoricum. Similia Similibus Curentur 1993; 23: 29-32.
- 127.Schmidramsl H, Ostermayr B, Arnim J von. Strophantus hispidus. AHZ 1993; 283:106-109.
- 128.Scholten J. Tungsten, a proving. Similia Similibus Curentur 1993; 23: 15-17.
- 129.Sherr J. The homeopathic proving of Chocolate. West Malvern, Dynamis School 1993.
- 130.Souk-Aloun P, Sarneo A. Proving exploratoire du Diazépam 30CH. Homeopath Europ 1993; 1:25-26.
- 131.Swoboda F, Konig P. Gingko biloba, homoeopathische Arzneimittelprufung. Documenta homoeopathica 1993; 13: 189-260.
- 132.Walach H. Does a highly diluted homoeopathic act as a placebo in healthy volunteers? Experimental Study of Belladonna 30C in double-blind crossover design - a pilot study. J Psychosomatic Res 1993; 37: 851-60.
- 133.Bonin-Schulmeister RV. Arzneimittelprufung von Secale cornutum. Documenta homoeopathica 1994; 14: 175-182.
- 134.Caballero ES, Caballero RS, Monteros MRE. Experimentacion pura de Carcinosinum. Proceedings of the 47th International Congress of LMHI 1994.
- 135.CCRH. A proving of Aegle folia (Incorporating clinically verified symptoms). New Delhi: CCRH 1994.
- 136.CCRH. A proving of Aegle Marmelos (incorporating clinically verified symptoms). New Delhi: CCRH 1994.
- 137.Dam K. Dream proving and materia medica of Viola odorata. Simillima 1994; 2: 204-207.
- 138.Mattistsch G, Hasliinger-Pruger J. Carcinosinum Eine Arzneimittelprufung. Documenta homoeopathica 1994; 14: 203-219.
- 139.Pelt MH. Proving of Staphysagria conducted during continual education seminar of the SHO; Seminar paper 1994; 2.
- 140.Riley DS. A proving of Fumaria officinalis. Homoeopathic Links 1994; 7:18-19.
- 141.Riley DS. Homeopathic proving report: Myosotis arvensis. Biol Ther 1994; 12:254-260.
- 142.Riley DS. Nicotinamide adenine dinucleotide: a proving. J Am Inst Hom 1994; 87:74-78.
- 143.Scholten JC. Proving of Alchemilla vulgaris. Similia Similibus Curentur 1994; 24: 8.

- 144.Bruset S, Eraker YJ, Involdsta et al. Arzneimittelpfung von Cyclosporinum. AHZ 1995; 240:3-10.
- 145.Dam K. 6 Lac's: Lac caninum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 8-18
- 146.Dam K. 6 Lac's: Lac caprinum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 8:18.
- 147.Dam K. 6 Lac's: Lac defloratum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 18-19.
- 148.Dam K. 6 Lac's: Lac felinum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 19-27.
- 149.Dam K. 6 Lac's: Lac humanum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 27-33.
- 150.Dam K. 6 Lac's; Lac leoni. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 33-36.
- 151.Houghton J, Halahan E. The homoeopathic proving of Lac humanum. Authors' ed. 1995; 52p.
- 152.Lopes PH, Toledo VM. Experimentación pura de Lophophora williamsii: Peyote. La Homeopatía de México 1995; 575:10-17.
- 153.Lopez RM. Gryllus. Proceedings of the 48th International Congress of LMHI 1995.
- 154.Pelt MH, Stuut H. Cobaltum. Similia Similibus Curentur 1995; 25: 2-6.
- 155.Riley DS. Geranium robertianum. N Eng J Hom 1995; 4(2):45-55.
- 156.Riley DS Proving report - Veronica officinalis. Br Hom J 1995; 84:144-148.

ANEXO 4

Principais características dos ensaios patogenéticos homeopáticos

**PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS PATOGENÉTICOS
HOMEOPÁTICOS PUBLICADOS ENTRE 1945 E 1995 (ordenados em ordem
decrecente segundo o escore de qualidade metodológica)**

Autor e ano	Medicamento	n	Escore	Média de efeitos por voluntário	Uso de placebo
Dorfman P (1987)	Cuprum metallicum	34	13	0	Sim
Riley DS (1994)	Nicotinamide Adenine Dinucleotide	15	12	4,2	Sim
Riley DS (1994)	Fumaria officinalis	15	12	5,8	Sim
Riley DS (1994)	Myosotis arvensis	15	12	6,4	Sim
Riley DS (1995)	Veronica officinalis	17	12	6,7	Sim
Riley DS (1995)	Geranium robertianum	13	12	22,7	Sim
Souk-Alloun P (1989)	Propanolol	9	12	9,9	Sim
Walach H (1993)	Belladonna	45	12	0	Sim
Mose P (1986)	Cantharis	49	10	0	Sim
Nagpaul VM (1989)	Tarantula hispanica	28	10	13,7	Sim
Brown D (1992)	Candida parapsilosis	16	10	4,5	Sim
Pratt NJ (1971)	Lycopodium, Rhus tox, Spigelia, Mag-p.	103	9	0,1	Sim
Muzumdar KP (1974)	Abroma augusta folia	60	9	3,3	Sim
Smith T (1979)	Kali carbonicum	9	9	13,9	Sim
Bayr G (1976)	Adlumia fungosa	11	8	3,6	Sim
Bayr G (1986)	Haplopappus baylahuen	12	8	15,8	Sim
Muzumdar KP (1986)	Kali muriaticum	90	8	10,2	Sim
Long B (1987)	Oxprenolol	20	8	5,9	Sim
Auger PH (1991)	Harpagophytum procumbens	21	8	2,6	Sim
CCRH (1991)	Tylophora indica	12	8	5,7	Sim
Long B (1992)	Rosmarinus officinalis	10	8	3,2	Sim
Caballero ES (1994)	Carcinosinum	40	8	1,8	Sim

Autor e ano	Medicamento	n	Escore	Média de efeitos por voluntário	Uso de placebo
Gringauz J (1952)	Histaminum	39	7	8,0	Sim
Raese JR (1961)	Selenium	21	7	7,6	Sim
Clover AM (1980)	Pulsatilla	18	7	0	Sim
Chakravarty BN (1982)	Solar eclipse ray	15	7	3,4	Não
Guermonprez M (1982)	Naloxone	39	7	1,9	Sim
Bayr G (1983)	Berberis vulgaris	69	7	0,7	Sim
Marim M (1988)	Stannum met.	21	7	7,8	Sim
Pulido ME (1989)	Guatteria guameri - Yumel	15	7	11,1	Sim
Marim M (1992)	Iodum	14	7	17,6	Sim
Schmidramsl H (1993)	g-Strophantin	29	7	0,8	Não
Lopes PH (1995)	Lophophora williamsii	11	7	3,2	Sim
Kenyon JD (1947)	Penicillin calcium	5	6	2,4	Sim
Templeton WL (1949)	Cadmium metallicum	9	6	16,9	Não
Templeton WL (1954)	Carcinosin	17	6	3,9	Sim
Templeton WL (1956)	Cortisone and ACTH	22	6	5,7	Sim
Raese JR (1959)	Hydrophis cyanocinctus	14	6	6,1	Sim
Raese JR (1960)	Triosteum perfoliatum	15	6	14,0	Sim
Julian OA (1964)	Nepenthes	21	6	4,0	Sim
Krishnamurthy PS (1970)	Osteoarthritic nosode	8	6	7,7	Sim
Rogers R (1971)	Lysergicum acidum	5	6	3,4	Sim
CCRH (1980)	Baryta idodata	14	6	3,7	Não
Groupe Mercurius (1983)	Nux vomica	5	6	13,2	Sim
Julian AO (1983)	Platinum	60	6	6,5	Sim
Neustaedter R (1984)	Clematis erecta	9	6	24,7	Não

Autor e ano	Medicamento	n	Escore	Média de efeitos por voluntário	Uso de placebo
Rastogi DP (1985)	Cuprum oxydatum nigrum	18	6	1,4	Sim
Rastogi DP (1985)	Formic acid	17	6	1,6	Sim
Konig P (1985)	Acidum succinicum	12	6	6,6	Sim
Drexler L (1987)	Sepia	8	6	4,2	Sim
Swoboda F (1987)	Magnesium fluoratum	13	6	6,6	Sim
Vakil P (1989)	Tamarindus indicus	15	6	19,8	Sim
Pulido ME (1989)	Pyracantha koidzumii	6	6	5,6	Não
Lesigang H (1990)	Acidum salicylicum	13	6	7,5	Não
Lesigang H (1991)	Oenanthе crocata	14	6	3,3	Não
CCRH (1991)	Tela aranea	20	6	9,2	Não
Lesigang H (1992)	Latrodectus mactans	27	6	3,1	Não
Maishi AI (1992)	Moringa oleifera	21	6	4,9	Não
Maishi AI (1992)	Parthenium hysterophorus	33	6	3,1	Não
Souk-Aloun P (1992)	Cyclosporine	6	6	7,8	Não
Sherr J (1993)	Chocolate	15	6	48,1	Não
Swoboda F (1993)	Gingko biloba	18	6	17,9	Não
Bruset S (1995)	Cyclosporinum	60	6	4,8	Não
Templeton WL (1951)	Alloxan	16	5	13,5	Sim
Gutman W (1956)	Natrum fluoratum	21	5	1,6	Sim
Templeton WL (1956)	Rauwolfia serpentina	10	5	10,5	Não
Unger H (1957)	Berberis aquifolium	6	5	6,5	Sim
Pai PN (1965)	Chlorpromazine	16	5	2,2	Sim
Pai PN (1967)	Tetanus toxin	14	5	4,1	Sim
Raeside JR (1969)	Lophophytum leandri	11	5	5,8	Não
Sankaran P (1970)	Atrax robustus	4	5	6,5	Sim
Kluncker W (1972)	Espeletia grandiflora	12	5	14,2	Sim

Autor e ano	Medicamento	n	Escore	Média de efeitos por voluntário	Uso de placebo
Engel PB (1975)	Nidus edulis	23	5	1,5	Sim
Elsas W (1977)	Onoropodon	25	5	5,6	Sim
Wecker L (1981)	Dioscorea	29	5	2,3	Sim
Chand DH (1982)	Cassia sophera	45	5	2,0	Não
Winston J (1984)	Glonoinum	15	5	10,0	Não
Krassnig C (1986)	Ambra	10	5	4,7	Sim
Urban E (1987)	Propolis	25	5	3,7	Não
Pulido ME (1988)	Euphorbia pulcherrima	15	5	6,7	Sim
Souk-Aloun P (1988)	Brucella melitensis	8	5	15,1	Não
Vakil AE (1988)	Iodum	8	5	0	Não
Pulido ME (1991)	Mimosa tenuiflora	18	5	4,4	Não
Ache M (1992)	Aegopodium podagraria	10	5	31,8	Não
Vakil P (1992)	Mangifera indica	28	5	11,2	Não
Scholten JC (1993)	Tungsten	20	5	1,4	Não
Pelt MH (1994)	Staphysagria	7	5	4,3	Não
Luna Castro H (1945)	Guatteria gaumeri	17	4	7,7	Não
Templeton WL (1949)	Alloxan	17	4	7,2	Não
O'Hanlon M (1952)	Strophantus sarmentosus	8	4	6,8	Não
Templeton WL (1953)	Beryllium metallicum	11	4	11,1	Não
Guermonprez M (1955)	Penicillinum	11	4	13,2	Não
Raeside JR (1962)	Venus mercenaria	19	4	7,0	Sim
Raeside JR (1964)	Hirudo medicinalis	18	4	7,3	Sim
Raeside JR (1965)	Luffa operculata	13	4	9,7	Sim
Panos M (1966)	Thallium metallicum	13	4	2,1	Não
Raeside JR (1966)	Mandragora officinarum	18	4	6,0	Não
Raeside JR (1967)	Colchicum autumnale	17	4	5,7	Não

Autor e ano	Medicamento	n	Escore	Média de efeitos por voluntário	Uso de placebo
Raeside JR (1968)	Tellurium	17	4	5,1	Não
Sankaran P (1969)	Pituitary	9	4	14,6	Sim
Mezger J (1970)	Asarum europaeum	17	4	4,7	Sim
Sankaran P (1970)	Mimosa pudica	6	4	4,8	Sim
Raeside JR (1971)	Mimosa pudica	21	4	4,6	Não
Mezger J (1974)	Magnesium muriaticum	16	4	5,5	Sim
McIvor EG (1975)	Gingko biloba	1	4	24,0	Não
Mezger J (1976)	Asterias rubens	30	4	1,0	Não
Kishore J (1977)	M&B	?	4	?	Não
Chakravarty NR (1978)	Prostigmin	10	4	21,3	Não
Sankaran P (1978)	Adamas	9	4	24,4	Sim
Schindler E (1979)	Mephites putorius	58	4	2,4	Não
Vrijlandt A (1979)	Pullus gallinaceus	?	4	?	Não
CCRH (1980)	Cynodon dactylon	15	4	19,3	Não
McIvor EG (1980)	Phormium tenax	1	4	63,0	Não
Unger H (1983)	Peyotl	1	4	110,0	Não
Sherr J (1985)	Androctonus ammorraxi	31	4	21,9	Sim
Swoboda F (1985)	Abrotanum	8	4	1,2	Sim
Rohrer A (1986)	Badiaga	15	4	1,6	Sim
Rohrer A (1987)	Serum anguillae	10	4	4,5	Sim
Bottcher-Haase C (1988)	Luffa operculata	67	4	0,6	Sim
Gluck W (1988)	Vincetoxicum	6	4	4,5	Não
Flores Toledo D (1989)	Psilocybe	43	4	10,7	Sim
Tscherteu R (1989)	Heracleum	20	4	8,2	Não
Vakil AE (1989)	Iris versicolor	16	4	1,6	Sim
CCRH (1990)	Cassia fistula	28	4	4,3	Não

Autor e ano	Medicamento	n	Escore	Média de efeitos por voluntário	Uso de placebo
CCRH (1990)	Thea chinensis	20	4	6,7	Não
CCRH (1991)	Atista indica	28	4	6,5	Não
CCRH (1991)	Azadirachta indica	20	4	8,8	Não
CCRH (1991)	Curcuma longa	11	4	22,1	Não
Dam K (1992)	Calcarea sulphurica	1	4	8,0	Não
Daws J (1992)	Sol britannic	12	4	26,0	Sim
Gnaiger J (1992)	China	21	4	4,4	Não
Sherr J (1992)	Hydrogen	18	4	61,1	Sim
Vakil P (1992)	Citrullus lanata	17	4	19,9	Sim
Vakil P (1992)	Musa sapientium	16	4	12,2	Sim
Vakil P (1992)	Parthenium hysterophorus	12	4	10,1	Não
Dam K (1993)	Hyosciamus	1	4	51	Não
Dam K (1993)	Muriaticum acidum	1	4	7,0	Não
Lassaauw Y (1993)	Aurum sulphuricum	1	4	3,0	Não
Meijer GOV (1993)	Magnesium phosphoricum	2	4	3,5	Não
Souk-Aloun P (1993)	Diazepam	2	4	9,0	Não
Bonin-Schulmeister RV (1994)	Secale cornutum	21	4	4,6	Não
CCRH (1994)	Aegle marmelos	19	4	9,0	Não
CCRH (1994)	Aegle folia	20	4	7,8	Não
Dam K (1994)	Viola odorata	6	4	1,8	Não
Mattistsch G (1994)	Carcinosinum	13	4	7,1	Não
Scholten JC (1994)	Alchemilla vulgaris	8	4	2,2	Não
Dam K (1995)	Lac felinum	2	4	14,5	Não
Dam K (1995)	Lac caprinum	?	4	?	Não
Dam K (1995)	Lac caninum	?	4	?	Não
Dam K (1995)	Lac defloratum	?	4	?	Não
Dam K (1995)	Lac humanum	?	4	?	Não
Dam K (1995)	Lac leoni	8	4	2,2	Não
Houghton J (1995)	Lac humanum	13	4	26,9	Sim
Lopez RM (1995)	Gryllus	?	4	?	Não
Pelt MH (1995)	Cobaltum	14	4	2,7	Não

ABSTRACT

Every homeopathic prescription must compare symptoms in the patient with symptoms produced in healthy volunteers after being exposed to substances in material doses or to homeopathic medicines administered during Homeopathic Pathogenetic Trials (HPTs). These are clinical trials designed to assess the effects of potentially toxic or pathogenetic substances, diluted and serially agitated according to homeopathic pharmacopeias, in non-patient volunteers in good and relatively stable health conditions. They aim to generate valid and reliable information concerning all kinds of change in human beings after using a homeopathic medicine. Their methodology was first proposed by Hahnemann, which defined several guidelines to better control of the trials and validity of outcomes, although recently there were detected some flaws that could lead to an overestimation of the incidence of pathogenetic effects. In order to assess methods and outcomes of HPTs, a criterion-based systematic review of HPTs was done in trials published in six languages (English, German, Spanish, French, Portuguese and Dutch) from 1945 to 1995. The literature was comprehensively searched in databases, hand searching of journals and expert knowledge of reviewers, all with experience in conducting pathogenetic or clinical research. Only published reports of HPTs were included. Information was independently extracted by two reviewers by using a specially developed form with 87 items. Information on medicines, volunteers, ethics, sample, randomization, masking, experimental control, presentation of data, safety, interpretation of results, number of claimed findings and global methodological judgement were collected. Methodological quality of published HPTs were assessed by a specially designed index, ranging from 4 to 16. 156 HPTs on 143 medicines, involving 2,815 volunteers, produced 20,538 pathogenetic effects. There was a large variation in methods and results. The number of published HPTs increased along the decades, but this was not followed by improvements in methodological quality. Most studies were of poor quality and showed flawed designs, mainly absence of proper randomization, blinding, placebo control and criteria for analysis of outcomes. Mean methodological score was 5,6. Incidence of pathogenetic effects was noticed in 98% of publications and about 84% of volunteers receiving active treatment developed at least one symptom. More symptoms were reported from HPTs of poor quality than from better ones. Most investigators were homeopathic physicians and a large proportion of volunteers was represented by students of homeopathy. Sample size (median 15, range

1-103) and trial duration (mean 34 days) were very variable. On average each volunteer contributed with 7,3 pathogenetic effects. Use of placebo control was variable, overall in 56% of trials volunteers took placebo, placebo symptoms were often not used as comparators, some investigators progressively abandoned the use of placebo. The quality of reports was in general poor, and much important information for analysis and reproducibility was not available. Validity and reliability of information gathered from HPT are fundamental for the success of homeopathic practice and clinical research. Due to major omissions and outstanding methodological problems it is not possible to draw definitive conclusions on whether homeopathic medicines in high dilutions can provoke effects in healthy volunteers. There is an urgent need to develop and test sound methodological designs for HPTs and to properly describe their results, together with a critical analysis of outcomes informed in past publications.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Allen RE. The Concise Oxford Dictionary of Current English. 8ed. Oxford: Oxford University Press, 1990.

Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall, 1994.

Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas médicas. Folha Medica 2000; 119: 9-21.

Dorland's illustrated medical dictionary. 26ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1981.

Ganança MM, Pontes PAL. Metodologia científica: normatização para redação de teses. São Paulo: Programa de Pós-graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, 2005.

Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001.

Kosslyn SM. Elements of graph design. New York: W.H.Freeman, 1994.

**ARTIGO SUBMETIDO PARA
PUBLICAÇÃO**

**A SYSTEMATIC REVIEW OF
HOMEOPATHIC PATHOGENETIC
TRIALS FROM 1945 TO 1995**

**Revista: Homeopathy
(Indexada no MEDLINE)**

A SYSTEMATIC REVIEW OF HOMEOPATHIC PATHOGENETIC TRIALS FROM 1945 TO 1995

Flávio Dantas^{1,2}, Peter Fisher³, D.P.Rastogi⁴, Dick Koster, Maria Eugenia Pulido Alvarez⁵, José Eizayaga⁶, Frank Wieland, Harald Walach⁷, Hélio Teixeira¹, Jean Pierre Jansen, Matheus Marim, Philippe Belon, Luc Louis Maurice Weckx²

¹Universidade Federal de Uberlândia, ²Universidade Federal de São Paulo, ³Royal London Homoeopathic Hospital, ⁴Central Council of Research in Homeopathy, ⁵Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, ⁶Universidad Maimonides, ⁷University College Northampton

Corresponding author: Prof Flávio Dantas, Department of Clinical Medicine, Federal University of Uberlândia and Federal University of São Paulo, Brazil - fdantas@climed.epm.br

Summary

Background: Homeopathic pathogenetic trials (HPTs) are the basic method of homeopathy. They are a different kind of phase I clinical trials designed to assess the effects of highly diluted medicines in healthy volunteers, the results are applied in practice on the basis of 'Similia similibus curentur'. Validity and reliability of information gathered from HPT are fundamental for the success of homeopathic practice and clinical research. We assessed methods and outcomes of HPTs published in six languages (English, German, Spanish, French, Portuguese and Dutch) from 1945 to 1995.

Methods: The literature was comprehensively searched and only published reports of HPTs were included. Information was extracted by two independent reviewers, with experience in conducting HPT or clinical research, using a specially developed form with 87 items. Information on: medicines, volunteers, ethical aspects, blinding, randomisation, use of placebo, adverse effects, assessments, presentation of data and number of claimed findings were recorded. Methodological quality of published HPTs were assessed by an original methodological index designed to combine internal and external validity indicators, complemented by personal judgement and methodological comments of reviewers for each study.

Results: 156 HPTs on 143 medicines, involving 2,815 volunteers, produced 20,538 pathogenetic effects. There was a large variation in methods and results. Sample size (median 15, range 1-103) and trial duration (mean 34 days) were very variable. Most studies were of poor methodological quality and showed flawed designs, mainly absence of proper randomization, blinding, placebo control and criteria for analysis of outcomes. Mean methodological score was 5,6 (range 4-16). More symptoms were reported from HPTs of poor quality than from better ones. Most investigators were homeopathic physicians and a large proportion of volunteers was represented by students of homeopathy. The most frequent rationale for selection of substances for testing was reported medicinal effects. Use of placebo control was variable, overall in 56% of trials volunteers took placebo, placebo symptoms were often not used as comparators, some investigators progressively abandoned the use of placebo. Incidence of pathogenetic effects was noticed in 98% of publications. On average about 84% of volunteers receiving active treatment developed at least one symptom. The quality of reports was in general poor, and much important information was not available.

Conclusions: The central question of whether homeopathic medicines in high dilutions can provoke effects in healthy volunteers has not yet been definitively answered due to outstanding methodological problems and major omissions in the reviewed trials. Further methodological improvements for designing rigorous HPTs are required. It is also urgent to

improve the quality of reporting and to have a consensus on minimal requirements for publishing results of HPTs.

Keywords: homeopathic pathogenetic trial; provings; systematic review; homeopathy; healthy volunteers; evidence-based medicine; methods

Introduction

Homeopathy is a controversial medical therapy, dating from the Enlightenment period, created to be “the rational art of healing” by a German physician, Samuel Hahnemann. Highly concerned with adverse effects of drugs and medical interventions at that time, he tested several medicinal drugs (e.g. arsenic and mercury) in healthy volunteers to identify their effects in body and mind, initially in ponderable dosis and later on in high agitated dilutions, in order to apply the results to clinical practice on the basis of *Similia similibus curentur* - Let like cure like. He called these tests *Prüfung*, translated to English as ‘Provings’ since prove had at that time the meaning of try, test the qualities of, find out by experience¹. Recently it has been proposed to abandon the term ‘provings’ and to use Homeopathic Pathogenetic Trials (HPT) to identify the basic experimental method of homeopathy², a unique and pioneering contribution of homeopathy to medical science. They are a different kind of phase I clinical trials designed to assess the effects of highly diluted medicines in healthy volunteers.

Validity and reliability of information gathered from HPTs are fundamental for the success of homeopathic practice and clinical research. HPTs are one of the sources to feed information on homeopathic materia medica, others are the observation of toxic effects of substances in humans and changes noticed after using homeopathic medicines in patients. For Hahnemann, a true materia medica should be a collection of the authentic, pure, reliable effects of simple medicinal substances in themselves, where all conjecture, everything merely asserted or entirely fabricated, should be completely excluded. He did several quasi-experimental studies (with no comparative group) and published eventually the results³. To minimize bias, he recommended the selection of trustworthy and conscientious human healthy volunteers (friends and sympathizers of homeopathy), use of only one medicine in its purest form and in moderate doses, close supervision of the subjects and some rules for controlling confounding variables as diet, life style, ingestion of medicines and consumption of alcohol and coffee⁴.

Many HPTs have been conducted, in the beginning of 20th century, using new designs and methods. There was an early suggestion (1895) to include a pre-observation period, to prepare the volunteer to pass judgement upon the pathogenetic value of the symptoms manifested during a HPT⁵, and a pioneer double-blind technique using placebo control in a multicentric trial was conducted by Bellows⁶ in 1906 under the auspices of the American Homoeopathic Ophtalmological, Otological, and Laryngological Society. However Hahnemann’s original design and findings were criticized. In England Hughes⁷ did a critical analysis of Hahnemann’s conclusions and criticized the inclusion of some of his patients in HPTs. A modern analysis of Hahnemann’s guidelines to conduct HPTs points out many flaws, which could not be anticipated at that time, leading probably to an over-estimation of pathogenetic effects². These findings were partially confirmed in a preliminary review of HPTs published in the UK, including 45 studies, which showed a great deal of variability in terms of the medicines tested, methodology, volunteers, sample size and outcome⁸. Therefore we examined methods and outcomes of HPTs published in six languages (English, German, Spanish, French, Portuguese and Dutch), in the five decades beginning in 1945, to reflect on

the findings, generate new hypothesis and to help design and conduct future HPTs with more valid and reliable information.

Methods

Search strategy and study selection - The search of published trials was performed by manual searching of books and journals, scanning reference lists and expert knowledge complemented by information from bibliographic databases (HOMINFORM - British Library of Homoeopathy, HOMEINDEX, MEDLINE, Pre-MEDLINE). Only published reports of trials using diluted and potentized homeopathic medicines with the aim of detecting changes in healthy human volunteers resulting from exposure to a specific homeopathic medicine were included. Publications of all kinds were included: books, proceedings of congresses and homeopathic meetings (regional, national and international), and journal articles published from 1945 to 1995. The decision on inclusion was made by the authors after referring to the review protocol. Only written information in the public domain was accepted. Publications dealing only with theoretical or methodological aspects of HPTs and not reporting any experimental results were excluded, as well as reports which only mother tinctures were used.

Procedures - A draft of the assessment form, with 75 items, was developed by the author and sent to reviewers who agreed to participate in our international study for further comments and suggestions. A second form with 79 items was then designed and sent to all reviewers for a pilot study using three reports of HPTs originally published in English. These three reports were selected on the basis of their methodological differences: one was a self-experiment, another a randomized double-blind placebo controlled trial using different dilutions of the same medicine and the third a randomized double-blind placebo controlled trial of one medicine in a specific dilution. Again suggestions and comments were incorporated in the final version of the form.

Each report was independently analysed by two reviewers according to predefined criteria using a standard form comprising 86 questions and a final open question for methodological criticisms. The form was designed to collect relevant information on the setting, population, design, outcomes, assessment and interpretation of results HPT reports. For every report we collected bibliographic details, description of the setting, substance tested, method of preparation, volunteers included in the study, details of the study design, assessment of outcomes, presentation and interpretation of results and personal synthetic appraisal. Withdrawal rates, study methodology, presence of adverse effects, percentage of responsive volunteers and number of claims from each HPT were also extracted.

For each medicine the name, dilution(s), method of dilution, presentation, dose, frequency per day, repetition of doses, total duration of the trial, number of active treatment periods and duration per volunteer (in days), source of the drug, mode of preparation and preparation responsibility was recorded. Regarding the study population we extracted the initial and final number, ethnic origin, sex, age, occupation, number of control volunteers, percentage of sensitive volunteers, inclusion criteria, exclusion criteria, assessment of health status prior to admission, training of volunteers, personality traits, physical characteristics, informed consent, method of recruitment. The study method was assessed in terms of approval of protocol by an Ethical Committee, direction/coordination, randomization, sequence generation of subjects in the trial, allocation concealment, masking (blindness) of volunteers and of supervisor, use of placebo, pre-trial observation period with or without placebo, placebo distinguishable from verum, placebo potentised, comparative group, crossover, washout period (post-treatment observation), management of adverse effects, rules for

stopping medicine, rationale and source of the medicine. The assessment of each trial was recorded in terms of: use of symptom diary, type of diary, initial interview (case-taking/ collection of previous symptoms), follow-up interview, use of laboratory investigations, use of psychological tests, withdrawal/dropout of volunteers [losses to follow-up], reason for withdrawal, withdrawal due to severe adverse effects, presence of adverse effects, pre-defined categories for assessment of the attributes of a symptom.

For the presentation of results we extracted information on the frequency of symptoms in the sample, their chronology, character, location, duration, onset, intensity, modalities, presence of concomitant symptoms, description of complete symptoms, analytical presentation, inclusion of prior symptoms that improved during the trial, detailed report of individual volunteers, use of symptom tables and charts. The interpretation of the results by the authors was reviewed in terms of pre-defined criteria to include medicine effects (such as time after taking the medicine, intensity and duration of the symptom, among a list of 8 options), use of descriptive statistics (measures of central tendency or dispersion of data), use of statistical tests and presence and number of significant findings claimed. Finally, each reviewer did a subjective judgement on validity, applicability and reliability of the study, by selecting one option among a set of alternatives, with a final open question asking for methodological criticisms.

We defined pathogenetic effects (formerly ‘proving symptoms’) as all changes in clinical events and laboratory findings noticed by volunteers during a HPT and recorded in the final report. In other words they are the findings claimed at the end of the trial by authors to be compared by practitioners with the symptoms of their patients in order to prescribe a homeopathic medicine. The overall incidence of pathogenetic effects in each trial was calculated by dividing the number of volunteers with at least one pathogenetic effect by the total number of volunteers taking the medicine and who definitely contributed to the final picture of the remedy. The incidence of pathogenetic effects per volunteer was defined as the total number of findings claimed in the trial divided by the total number of subjects using the medicine and included in its final pathogenetic description. We counted as one pathogenetic effect a piece of information which could be included in an homeopathic repertory as an independent subheading. For instance, boring headache ameliorated by pressure was counted as one claim.

Reviewers were clinicians with experience in conducting randomized clinical trials or HPTs. The results were then entered on a database and reviewers’ discrepancies were noted and discussed in order to reach a consensual answer. Final word was with the first author in case of continuing disagreement. The number of findings or pathogenetic effects was counted. The data were then revised and used for the synthetic picture of reported HPTs.

Assessment of methodological quality – A Methodological Quality Index (MQI) for HPTs was specially developed. It was based on key components of methodological quality addressing internal and external validity items. Our MQI included aspects such as randomization, inclusion and exclusion criteria, blinding and criteria for selection of pathogenetic effects, with values ranging from 1 to 4 for each component, thus making a variation in the MQI from 4 to 16. Scores were organized in 4 methodological classes, where class I is the worst and class IV is the best, with arbitrarily chosen cutoff points (4, 5, 6 for Class I; 7, 8, 9, 10 for Class II; 11, 12, 13 for Class III; 14, 15, 16 for Class IV). Reviewers’ judgements answers on validity, reliability and clinical applicability of study findings were transformed into a numerical scale, where 0 means the lowest belief for each question.

Table 1. Methodological Quality Index for HPTs

Component	SCORE			
	1	2	3	4
RANDOMIZATION	Not stated	Only stated, no details	Description of sequence generation or allocation concealment	Description of sequence generation <i>and</i> allocation concealment
BLINDING	Not stated	Single blind	Double-blind without verification	Double-blind with post-trial verification
INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	Not stated	One partially stated	One clearly stated or both partially stated	Clearly stated
CRITERIA FOR SELECTION OF EFFECTS	Not stated	At least one defined	2 to 4 defined	More than 4 defined

Graphical and statistical procedures - We made extensive use of descriptive statistics, charts and visual data plots to inform as much raw data as possible, instead of inferential statistics, due to the exploratory character of the review. Spearman correlation coefficients (r_s) were used to verify relationships between validity and reliability of information from HPTs, including association between MQI and subjective judgements by reviewers. Kappa statistics was used to evaluate agreement between reviewers on judging methodological quality components and to appreciate the disagreement on judging globally the quality of HPTs.

Results

156 HPTs were included for analysis and 143 medicines were tested in 2,815 volunteers (1,169 male and 857 female). In total 20,538 pathogenetic effects were reported. 116 HPTs were published in homeopathic journals, 13 in congress proceedings, 11 were books and 16 monographies or academic dissertations. Authorship was relatively concentrated, 15 authors contributed to the publication of 52% of studies. There was a large heterogeneity among studies regarding methods and outcomes description. 65 publications tested medicines in single dilutions and 91 did it in different dilutions. 30c was the most frequently used dilution in our sample (66 trials) followed by 6c (33) and 6x (32). More than 50% of published HPTs tested new homeopathic medicines. Placebo was used in 769 volunteers.

A growing number of HPTs was published along the decades, particularly in the last decade. Table 2 shows included publications by language in the period from 1945 to 1995:

Time	Language						Total
	English	German	Dutch	French	Spanish	Portuguese	
1945 - 1955	9	0	0	1	1	0	11
1956 - 1965	11	1	0	0	0	0	12
1966 - 1975	16	3	0	0	0	0	19
1976 - 1985	16	9	1	2	0	0	28
1986 - 1995	32	20	16	8	6	4	86
Total	84	33	17	11	7	4	156

Table 2. Number of included HPTs per decade and language

HPTs were done mainly in India (36 studies) and United Kingdom (30), followed by Germany (17), Netherlands (17), Austria (16), France (13), United States (12), Mexico (9), Brazil (2), New Zealand (2), Norway (1) and Argentina (1).

The quality of reports was in general poor, and much important information for methodologic analysis and reproducibility of HPTs was omitted in a substantial number of reports. Complete description of the source of medicines was done in 17 publications, and in this group only 7 adequately informed how the medicine was prepared. 57% of the reports did not state age of volunteers and in 34% there is a lack of information on gender. Ethnicity data were in general ignored in the reports. Few information on volunteers characteristics were reported, with minor exceptions. Other useful information for planning new HPTs were not present in most publications. Some studies with good study designs didn't describe adequately their methods and outcomes. For instance, traditional homeopathic case-taking at the beginning of HPTs were described only in 31% of reports, a good indicator of poor reporting.

Plants were the most common source for tested medicines (75), followed by animal (29), mineral (18), chemicals (14) and pharmaceutical drugs (11). Two publications studied energy sources and one study used a coded and unknown substance. Figure 1 shows the rationale for selection of the substances to be tested in HPTs:

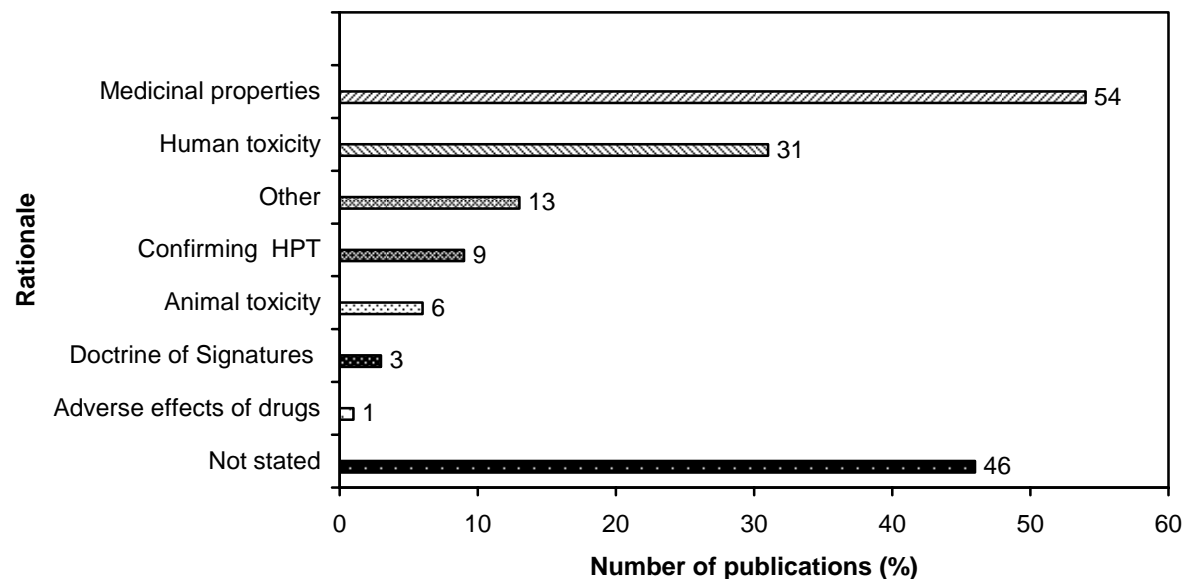


Figure 1. Rationale for conducting HPTs

Most HPTs were done in homeopathic teaching or research centres, under the supervision of medical doctors, with students or sympathizers of homeopathy as volunteers. Age range was 5 to 76 years. Male volunteers accounted for 1169 and female volunteers were 857. In 28 studies there were more female included than male, and this trend was increased in the last decade. Female volunteers tend to produce more pathogenetic effects than male.

There was a large variation in methods. Quasi-experimental designs were the most common type of study, notably before-after studies, followed by trials using placebo parallel group (36% of the sample). There is a recent trend to use randomized placebo controlled trials, 14 of them used a crossover design, as well as to enlarge sample size. Sample size was small (median 15, range 1-103). A single volunteer was used in 7 HPTs and in other 3 only two volunteers were included. Median of trial duration, reported in 63% of the sample, was 34 days. Use of placebo control was variable, overall volunteers took placebo in 56% of trials and a placebo run-in phase preceded trials in 16% of them. Placebo was described as completely undistinguishable from verum in 21% of reports. It was used not only as a control to compare with verum symptoms, but in many cases mainly as an instrument to increase awareness of volunteers, some investigators progressively abandoned the use of placebo.

Only 3 reports did not claim pathogenetic effects. The number of effects per publication varied from 0 to 1,100 (median 88), and each volunteer produced 7,3 pathogenetic effects. Incidence of symptoms in volunteers was very high, on average about 84% of volunteers receiving verum described at least one symptom. The nature of the effects was very diverse, but there was a large proportion of common symptoms, commonly associated with placebo in clinical trials or reported as everyday symptoms.

Most HPTs were of low methodological quality, according to our MQI and to reviewer's subjective judgement. Mean methodological score was 5.6 (median 5) with possible range 4-16 and actual range 4-13. Figure 2 shows the distribution of studies according to methodological score:

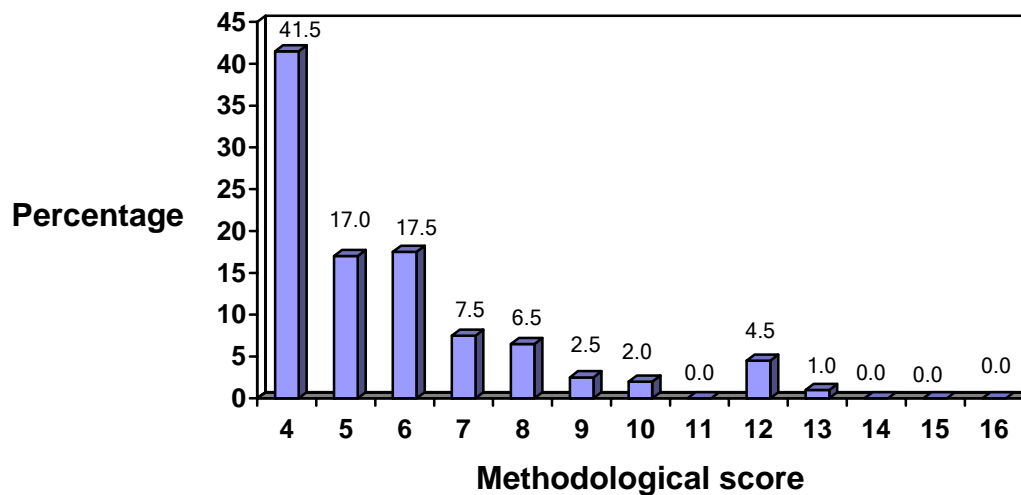


Figure 2 – Percentage of publications according to their methodological score

In all decades there was a large presence of low quality studies. Methodological quality of HPTs showed a trend to improve in the last decades, there was a positive and significant correlation between methodological classes and decades ($r_s=0,218$; $p=0,006$). Most studies showed flawed designs, mainly absence of proper randomization, blinding, placebo control and criteria for analysis of outcomes. There was a trend to increase the use of randomization and masking in the studies, particularly in the last two decades of our period of study. Randomization was first described in 1961, and only 15 did mentioned it, 9 were published in the last decade. Sequence generation was described in only 2 studies and it was difficult, from reading the reports, to clearly separate concealment of allocation from masking procedure. This was done in volunteers in 53% of the reports, but in only 33% for investigators. Post-trial verification of the double-blind was not reported in any publication. Inclusion criteria were not mentioned in 78% of reports, when mentioned they included a clinical history (94%) and laboratory findings (53%). Criteria for attributing symptoms to tested medicines were reported in 14% of our sample, such as presence of the symptom in more than one volunteer (33%), intensity and peculiarity (28%).

More symptoms per volunteer were reported from HPTs of lower MQI scores than from studies with higher MQI scores ($r_s=-0,204$; $p=0,011$). Quality of publications in different languages was comparable, with the exception of Dutch HPTs (mainly they were descriptions of so-called ‘dream-provings’). Better studies were positively and significantly correlated with number of volunteers ($r_s=0,287$; $p<0,001$), and there was a significant difference in number of volunteers when classes I and II were compared ($p<0,001$, Tukey). Studies with larger duration tend to report more pathogenetic effects per volunteer ($r_s=0,216$; $p=0,031$). Figure 3 shows the mean number of effects per volunteer according to methodological class:

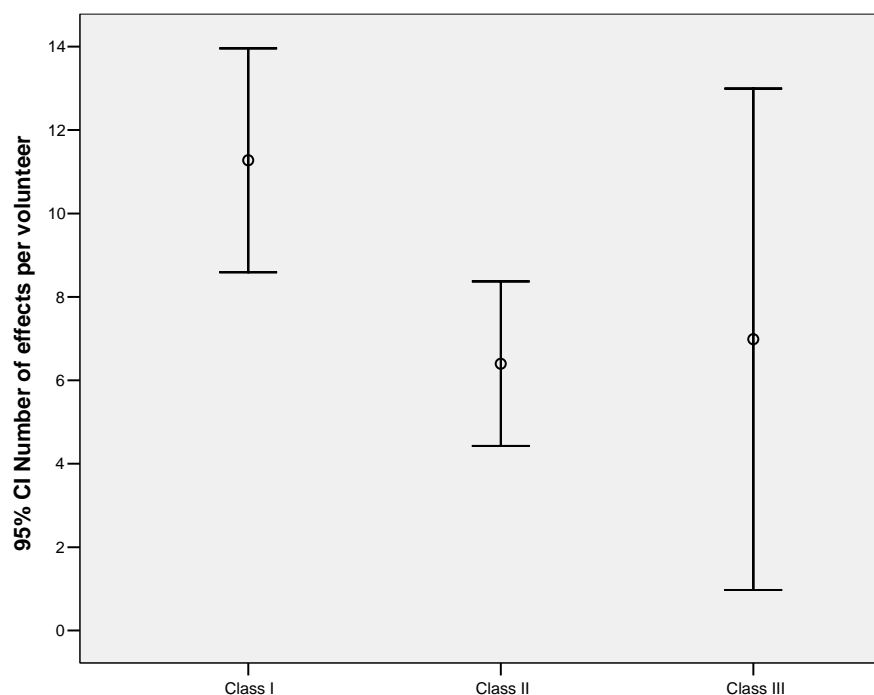


Figure 3. Mean number of pathogenetic effects per volunteer by methodological classes

MQI methodological scores were positively correlated with Reviewers' judgment on reliability ($r_s=0,375$; $p<0,001$). Reviewers' judgement showed internal consistency on clinical applicability with reliability ($r_s=0,730$; $p<0,001$) and validity ($r_s=0,869$; $p<0,001$). According to the reviewers 40% of the reports were considered as unreliable, but 70% of them would apply the findings to their homeopathic practice. When asked if the reported symptoms could belong to the medicine, 18% of the reviewers had serious reservations and 33% answered possibly, 38% probably and 11% certainly. Agreement among reviewers was variable, ranging from fair to good on different questions of MQI and subjective judgement.

Discussion

Our exploratory meta-analysis⁹ examined methods and outcomes of HPTs published from 1945-1995. There was a great deal of heterogeneity in the studies on tested medicines, designs, volunteers, sample size and outcome. This was reflected in great variability in the incidence and types of reported effects. There was a clear association between the methodological quality of the trial and the mean number of effects reported by volunteers: better trials produced a lower incidence of pathogenetic effects compared to trials of poorer quality. Overall the analysis of reports revealed methodological shortcomings which, in our opinion, seriously compromise the validity, reliability and clinical applicability of the results. It is not possible to reach a definite conclusion regarding the true effects of homeopathic medicines in healthy volunteers because of differences in the trials, methodological quality and missing information in the reports.

HPTs play various roles for homeopathy. From an historical perspective they are a powerful evidence of the experimental nature of homeopathy since its inception. Their results have been disseminated and applied by homeopathic practitioners worldwide. For some homeopaths, HPTs are the basis of homeopathy; others view them as marginal, since a large part of the homeopathic materia medica is build on toxicological sources and clinical confirmation gathered from prescribing homeopathic medicines to patients and observing their outcomes. HPTs are not designed to 'prove' homeopathy, in the modern meaning of the

word, but to identify clear and valid pathogenetic effects of homeopathic medicines in healthy human beings, to be later confirmed in clinical experience by using a systematic approach suggested by Hering more than a hundred years ago¹⁰.

Inclusion of all published HPTs was decided taking into consideration our original exploratory purpose for this systematic review. We also designed an index to assess the methodological quality of published trials, piloted in a previous publication, taking into consideration both internal and external validity components¹¹. We didn't include withdrawals and losses to follow-up in our index due to the original nature of HPTs, where 'adverse effects' or pathogenetic changes are expected to happen, contrary to what is expected in conventional clinical trials. In addition we also asked reviewers' opinions on judged articles, to complement information gathered through our MQI, and incorporated their comments in our results.

The use of quality indices to analyse published papers is controversial^{12,13}, and sometimes they need to be developed exclusively for the topic to be evaluated¹⁴. For the sake of balance and completeness, we used indicators for internal and external validity plus subjective appraisal and open criticisms. The moderate to very good agreement observed among reviewers in the components of MQI, together with the methodological commentaries and correlation between MQI findings and subjective judgments, support our appraisal of the methodological quality of the publications.

Our results show a higher incidence of effects per volunteer when the methodological rigour of the trial is low. Taken as a whole, it appears that HPTs have hitherto greatly overestimated the incidence of effects. From a theoretical perspective this is consistent with the flaws detected in Hahnemann's original directions for conducting HPTs, discussed elsewhere². So-called 'dream provings', with a poor methodological design, may have been responsible for low scores in Dutch publications. A crucial comparison between two trials of Hydrogenium^{15,16} that used different designs and control measures showed an inflation of more than 5.000% in the incidence of pathogenetic effects in the HPT with lower methodological quality. Our findings are also consistent with other studies showing that estimates of treatment effects are exaggerated in trials of poor methodological quality¹⁷ or that most claimed research findings are false due to bias, study power, small sample and effect sizes, greater number and lesser preselection of tested relationships and greater flexibility in designs, definitions, outcomes, among others¹⁸.

Several factors may account for the great variability in the results. Among others the settings in which they were done, the lack of description of inclusion and exclusion criteria for volunteers, differences in study design and use of placebo, style of supervision and omission of criteria for selection of pathogenetic effects as well as details of blinding and randomization, and, last but not least, strong assumptions by investigators and volunteers on the therapeutic potency of homeopathic medicines (unfeasible to be directly assessed in our questionnaire).

The identification and causal attribution of changes in healthy volunteers after an intervention is very complex, it may be influenced by a large number of factors. In the absence of adequate control, clinical studies can yield results favouring investigators' assumptions if the study is not properly controlled¹⁹. Most of the HPTs were conducted by a small number of investigators. The enthusiasm of supervisors and the subjective appraisal of pathogenetic effects could lead, in poorly controlled designs, to overinclusion of symptoms in the publication. Focus on self-observation and daily recording may also result in an increased recall of changes ("Hawthorne effect"). The use of weak and uncontrolled designs, with multiple endpoints, probably inflated the number of effects reported in the studies.

Most of the reviewed HPTs were done in the context of homeopathic courses with students learning homeopathy. The importance of conditioning and expectancy was demonstrated in medical students in an experiment where students were conditioned to expect sedative or stimulant effects but received only placebo in blue or pink capsules²⁰ or in another where the type of effect caffeine was expected to have on psychomotor performance predicted the type of placebo response displayed²¹. Volunteers' behaviour pattern has also been shown to influence the reporting of subjective symptoms after placebo²². In this context at least two factors could bias the outcome towards increased reporting of symptoms: students, firm believers in homeopathy and in the potential of HPTs as producers of valid symptoms, and in the other hand investigators expecting useful information from students during the trial.

Only a small number of trials used a pre-observation period with or without placebo and they did not present the symptoms collected during this period and differences from the reported pathogenetic effects. It is regrettable that the 1895 suggestion of The Medical Club of Baltimore has not been more widely adopted. A landmark study published in 1964 showed that placebos tend to accentuate the severity of pre-treatment symptoms in some healthy volunteers or patients and to elicit symptoms not previously present in others²³. It also showed that adverse effects from placebo were more evident in healthy subjects than in patients, pre-treatment symptoms of some patients were relieved by placebo and that the incidence of symptoms was higher in females than in males.

Many investigators seemed to have taken for granted that every substance must elicit symptoms and for this reason felt it unnecessary to use placebo as a control or failed to include symptoms experienced by volunteers taking placebo. The report of symptoms that could be regarded as drug adverse reactions in apparently healthy people is well documented, particularly in placebo-controlled phase I clinical trial reports²⁴ or surveys with healthy university students and hospital staff²⁵. On average seven body and mental changes were reported by healthy medical students responding to a survey on symptoms they experienced in the last week, with no need for medical care²⁶. These studies point out the importance of proper controls in pathogenetic research to prevent incorrect attribution of symptoms to the medicines.

The studies we reviewed claim, on average, that homeopathic dilutions can elicit at least one symptom in 84% of volunteers. We are sceptical of this claim but if it is true then it would be expected to get much more undesirable effects of homeopathic medicines in clinical practice due to the prescription of non-individualized medicines for susceptible patients. Hahnemann already advised that individuals have different susceptibility to homeopathic medicines, and recommended to test a new medicine if no symptoms appeared in volunteers. The occurrence of withdrawals due to adverse effects was very low, but in the context of a HPT one expects pathogenetic changes to be present as main outcomes of the study. These data confirm that homeopathic medicines in high dilutions are safe²⁷ although there was a large number of reported mild pathogenetic effects.

Our results show the evidence for the occurrence of pathogenetic effects in HPTs is contaminated. Homeopathic practitioners expect valid, reliable and useful information from HPTs. What is the pattern of symptoms produced in HPTs? Are they happening abundantly in large percentage of volunteers or only in a minority? In the first case it would then suffice to do randomized placebo well-controlled small trials, with clear criteria for inclusion/exclusion and attribution of causality. However if there is evidence that a small minority of volunteers manifest changes when using homeopathic medicines compared to placebo (and there are findings in some of the better designed studies which suggest that this could be the case) then we will require new designs, perhaps drawing on experience for the detection of type II, or

idiosyncratic, adverse drug reactions, with much larger samples and much more detail in exploring the reported symptoms. These are important questions for regulators, attempts have been made to have HPTs required to license new homeopathic products, complemented by clinical validation.

HPTs are important for methodological development in medical science, not only for homeopathy. New HPTs have been published in the last years, with innovations in design and conceptions. The possibility of non-local effects of homeopathic medicines in HPTs was piloted in a study by Walach, but rival hypothesis could not be eliminated²⁸. On the other hand two randomized double-blind HPTs, with double-crossover and using three progressive filters to select pathogenetic changes, incorporated only 5% of noticed changes as possibly pathogenetic²⁹. Comparison between outcomes of new HPTs with old ones was done for Plumbum³⁰, in order to confirm past findings of HPTs using Hahnemann's methods. Some modern HPTs have gone back to Hahnemann's original method of collecting qualitatively refined data, through the method of close and daily monitoring of volunteers for subtle changes³¹. In the end both methodological rigour and therapeutic usefulness are demanded from HPTs, even if they sometimes seem so contradictory as shown in our review.

Qualitative and quantitative evaluation may be required if we are to understand what happens to healthy volunteers taking homeopathic medicines compared to placebo in well-designed, rigorous HPTs. The mechanical use of placebo exclusively for the purpose of quantitative statistical comparison seems to us too narrow. The use of an exclusively quantitative statistical analysis probably leads to an underestimate of pathogenetic effects but on the other hand inadequate use of control and failure to use placebo symptoms as a comparator for each individual may give false-positive results. 'Rare, strange and peculiar' or idiosyncratic symptoms are believed to be of crucial importance in homeopathic prescribing, yet they may occur in only a few or no volunteers in small HPTs. Qualitative criteria to discriminate verum from placebo effects in HPTs need to be validated. In HPTs of traditional parallel group design such idiosyncratic effects would be drowned in statistical 'noise' arising from spontaneous, incidental or irrelevant sources. If such symptoms appear in HPTs, what is their meaning and how were they generated? These problems have not yet been adequately addressed, the lessons that can be learnt from traditional randomized controlled trials in these areas are relatively few. In our view they are important areas for methodological development.

In any case new HPTs should include a definition of a healthy volunteer for the purpose of the trial and an assessment of health status. They should use representative populations, methods designed to minimise bias, suggestion and the incorrect attribution of spontaneous or unrelated changes to the medicine, clear instructions for volunteers and supervisors, sensitive and valid outcomes measurements, as well as to follow ethical guidelines for human experimentation. However, only randomization and complete masking may be insufficient if they are not followed by sound and clear criteria to causal judgement on pathogenetic changes experienced by volunteers during a HPT.

It is difficult to rule out publication bias, 'negative' HPTs were very rare. The quality of the publication of HPTs could be enhanced if editors of homeopathic journals, as well as publishers of homeopathic repertories, agreed on minimal requirements for reporting such trials. These should include adequate description of the setting and of the tested medicine (source, mode of preparation, posology), demographic data, inclusion and exclusion criteria, study design, criteria for selection of pathogenetic changes, safety data and ethical approval. Structured reporting of HPTs might also be helpful, allowing easy extraction of the main points.

There is at present no definitive answer to the main questions posed in HPTs: does a homeopathic medicine, in high dilution, provoke body and mind changes in healthy volunteers? In case they do, how could we discriminate true from false effects occurring in healthy volunteers? If *appropriate, rigorous and well-designed research* give a negative answer to the first question, we should accept the role of HPTs done with highly diluted homeopathic medicines as purely historical and expunge information deriving from them from the homeopathic database. On the other hand if high quality research shows that they can produce specific effects, we will need to know the true pattern of symptoms a homeopathic medicine can develop in healthy volunteers and to refine the methodology of HPTs in order to clearly discriminate valid from non-valid effects.

HPTs, when introduced by Hahnemann 200 years ago, were a revolutionary and genuinely experimental method, far ahead of its time. It has subsequently been developed by committed investigators. But further methodological improvements for designing rigorous HPTs are required, including qualitative evaluation of pathogenetic effects. It is urgent to improve the quality of reporting and it is imperative to have a consensus on minimal requirements for reporting HPT. On the negative side, our systematic review has shown that most HPTs lack adequate control and analysis, the results of such studies are unreliable and maybe positively misleading and damaging to both homeopathy and to patients. On the positive side, it means that there is room for improving results of clinical practice and research if doctors prescribe homeopathic medicines based on evidence from well-done HPTs. We need a *pure* homeopathic materia medica, with valid and reliable information from HPTs, to get better results in our clinical practice and research. As evidence accumulates for the efficacy and safety of homeopathy from rigorous clinical trials, there is an increasing need to investigate and develop valid methodologies for the basic method of homeopathy - the homeopathic pathogenetic trial.

Contributors: F Dantas conceived the study and developed analysis form together with P Fisher, did literature searches, reviewed half of the publications and wrote the first draft of the report. All authors contributed to the final draft. Extraction of data of HPTs in different languages were done by P Fisher, DP Rastogi, D Koster, MEP Alvarez, J Eizayaga, F Wieland, H Walach, H Teixeira, JP Jansen, M Marim and P Belon. They were also responsible for identification of eligible studies. LLM Weckx advised on quality assessment, data interpretation and presentation of results.

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflicts of interest

Acknowledgements

CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil); Royal London Homoeopathic Hospital; Programa de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo; Cecília Lomônaco de Paula and Gleice Margarete de Souza Conceição for statistical advise; Mary Gooch for help in literature search; David Riley for early cooperation in informing HPTs done in USA.

References

List of included studies
(chronological order)

1. Luna Castro H. Clinical applications of Elemuy. The Homoeopathic Recorder. 1945; 341-345.
2. Kenyon JD, Wheeler CE, Woods HF. Drug Proving Committee. Br Hom J 1947; 37:64-66.
3. Templeton WL. Cadmium metallicum. Br Hom J 1949;39:60-64.
4. Templeton WL. Provings of Alloxan. Br Hom J 1949;39:246-281.
5. Templeton WL. A third proving of alloxan. Br Hom J 1951; 41:111-119.
6. Gringauz J. Diclorhidrato de Histamina. Su experimentacion en el hombre (Patogenesis). Homeopatia 1952; 20: 49-59, 79-85, 147-55.
7. O'Hanlon M. A short proving of Strophantus Sarmentosus. Br Hom J 1952; 42:13-15.
8. Templeton WL. Proving of Strophantus Sarmentosus. Br Hom J 1952; 42:4-12.
9. Templeton WL. Report on Beryllium provings. Br Hom J 1953; 43:78-84.
10. Templeton WL. Provings of Carcinisin. Br Hom J 1954; 44:108-115.
11. Guernonprez M. Penicillinum. Hom Française 1955; 4:197-217;5:265-277.
12. Gutman W. Homeopathic research. J Am Inst Hom 1956; 2: 7-12.
13. Templeton WL. Report on Rauwolfia serpentina. Br Hom J. 1956; 45:155-66.
14. Templeton WL. Provings of Cortisone and ACTH. Br Hom J 1956; 45:89-97.
15. Unger H. Bericht uber eine Versuchsreihe mit Berberis aquifolium (=Mahonie). AHZ 1957; 9: 412-425.
16. Raeside JR. A proving of Hydrophis Cyanocinctus. Br Hom J 1959; 48:196-214.
17. Raeside JR. A proving of Triosteum perfoliatum. Br Hom J 1960; 49:269-278.
18. Raeside JR. Report on a proving of Selenium. Br Hom J 1961; 50:215-225.
19. Raeside JR. A proving of Venus mercenaria. Br Hom J 1962; 51:200-206.
20. Julian O. Pathogenesis of Nepenthes. Br Hom J 1964; 53:259-266.
21. Raeside JR. A proving of Hirudo medicinalis. Br Hom J 1964; 53:22-30.
22. Pai PN. A proving of Chlorpromazine. Br Hom J 1965; 54:102-104.
23. Raeside JR. A proving of Esponjilla (Luffa operculata). Br Hom J 1965; 54:36-44.
24. Panos M, Rogers R, Stephenson J. Thallium metallicum, a proving. J Am Inst Hom 1966; 59:300-303.
25. Raeside JR. A proving of Mandragora Officinarum. Br Hom J 1966; 55:68-75.
26. Pai PN. A proving of Texanus toxin. Br Hom J 1967; 56:94-100.
27. Raeside JR. A proving of Colchicum autumnale. Br Hom J 1967; 56:86-93.
28. Raeside JR. A proving of Tellurium. Br Hom J 1968; 57:216-220.

29. Raeside JR. A proving of Flor de Piedra (*Lophophytum leandri*). *Br Hom J* 1969; 58:240-246.
30. Sankaran P. Pituitary, a proving. *IJHM* 1969; 3: 103-8.
31. Krishnamurthy PS. Osteoarthritic nosode proving. *Hahnemannian gleanings* 1970; 37(6):277-81.
32. Mezger J. Eine neue Arzneimittelpfung von *Asarum europaeum*. *AHZ* 1970; 3:98-111; 4: 160-169.
33. Sankaran P. A proving of *Mimosa pudica*. *Br Hom J* 1970; 59:42-43.
34. Sankaran P. *Atrax robustus*, a proving. *Br Hom J* 1970; 59:44-45.
35. Pratt NJ. Double blind proving trial by medical students. *Br Hom J* 1971; 60:41-43.
36. Raeside JR. A proving of *Mimosa pudica*. *Br Hom J* 1971; 60:97-104.
37. Rogers R. A testing of LSD in the 30th homeotherapeutic potency. *J Am Inst Hom* 1971; 64:208-210.
38. Kluncker W. Eine Arzneimittelpfung von *Espeletia grandiflora*. *AHZ* 1972; 1: 5-14.
39. Mezger J. Eine Neupfung von *Magnesium muriaticum*. *AHZ* 1974; 219: 94-105.
40. Muzumdar KP, Augustine VT, Thakur K. Proving of *Abroma augusta folia*. New Delhi: CCRH, 1974.
41. Engel PB. A proving of *Nidus edulis*. *Br Hom J* 1975; 64:224-230.
42. McIvor EG. *Ginkgo biloba* - a proving. *Br Hom J* 1975; 64:105-106.
43. Bayr G. Eine Arzneimittelpfung mit *Adlumia fungosa*. *AHZ* 1976; 221: 46-59.
44. Mezger J. Eine Arzneimittelpfung mit *Asterias rubens*. *AHZ* 1976; 221: 133-137.
45. Elsas W, Buttner G. Zwei Arzneimittelpfung mit *Onoropodon* und *Acantium*. *AHZ* 1977; 6: 224-229.
46. Kishore J. M&B Proving. *The Hahnemannian gleanings* 1977; 44(8):363-366.
47. Chakravarty NR. A proving of prostigmin. All India Conference of Scientists of Central Council of Research in Indian Medicine and Homoeopathy 1978; 1-5.
48. Sankaran P. A proving of *Adamas*. *The Journal of HMAI* 1978; 5:13-17.
49. Schindler E. Eine Arzneimittelpfung *Mephites putorius*. *AHZ* 1979; 1: 9-18.
50. Smith T. A proving of *Kali carb*. *Br Hom J* 1979; 68:88-92.
51. Vrijlandt A. Request for cooperation with a proving of *Pullus gallinaceus*. *Similia Similibus Curentur* 1979; 9:1.
52. CCRH. *Baryta iodata*. *CCRH Quarterly Bulletin* 1980; 2: 10-3.
53. CCRH. *Cynodon Dactylon*. *CCRH Quarterly Bulletin* 1980; 2: 15-23.
54. Clover AM, Jenkins S, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of *Pulsatilla 3x*. *Br Hom J* 1980; 69:134-147.

55. McIvor EG. Phormium tenax - a proving. Br Hom J 1980; 69:26-32.
56. Wecker L. Eine Arzneimittelpfung von Dioscorea D4 und Diosgenin D6. AHZ 1981; 5: 188-195.
57. Chakravarty BN. Solar eclipse ray. Proceedings of the 35th International Congress of LMHI: 1982, p. 392-397.
58. Chand DH. Cassia sophera. Proceedings of the 35th International Congress of LMHI: 1982; p. 381-386.
59. Guernonprez M, Traisnel M, Boniface M. Expérimentation pathogénétique de la Naloxone. Cah Biother 1982; 73:23-29.]
60. Bayr G; Geir W. Eine pfung von Berberis vulgaris D3 und D30. AHZ 1983; 228: 177-186; 229: 98-105.
61. Groupe Mercurius. Expérimentation comparée de Nux-vomica. Rev Belg Homoeopath 1983; 16(1):47-57.
62. Julian O. Pathogenesis of Platinum 1980: a cortico-visceral pharmacodynamic proving. Br Hom J 1983; 72:31-50.
63. Unger H. Selbstversuch mit peyotl. AHZ 1983; 6: 249-255.
64. Neustaedter R. Clematis erecta. Hahnemannian Gleanings 1985; 52:431-438.
65. Winston J. Glonoine. J Am Inst Hom 1984; 76(4):147-150.
66. König P, Swoboda F. Arzneimittelpfung mit Acidum succinicum D30. Documenta homoeopathica 1985; 6: 239-263.
67. Rastogi DP, Singh KS, Singh VP. Pathogenesis of new drugs: Formic acid. CCRH Quarterly Bulletin 1985; 7: 3-6.
68. Rastogi DP. Cuprum oxydatum nigrum; a proving report. CCRH Quarterly Bulletin 1985; 7: 7-10.
69. Sherr J. The homoeopathic proving of Scorpion. West Malvern: Dynamis School 1985
70. Swoboda F. Arzneimittelpfung mit Abrotanum D30. Documenta homoeopathica 1985; 6: 225-237.
71. Bayr G, Stubler M. Haplopappus baylahuen: eine Pfung mit den Potenzen D2, D3, D6 und D12. Heidelberg: Haug, 1986.
72. Krassnig C. Eine Arzneimittelpfung mit Ambra D30. Documenta homoeopathica 1986; 7: 249-267.
73. Mose P. Homöopathische Arzneimittelpfung und statistische Methodik. Untersuchung zur anwendungsmöglichkeit statistischer Methoden der Versuchsplanung und Auswertung bei einer Homöopathischen Arzneimittelpfung von Cantharis. Dissertation. Medizinische Hochschule Hannover, 1986.

- 74.Muzumdar KP, Augustine VT, Thakur K. Proving of Kali muriaticum. Revised ed. New Delhi: CCRH 1986.
- 75.Rohrer A. Eine Arzneimittelpfung mit Badiaga D30. Documenta homoeopathica 1986; 7: 237-247.
- 76.Dorfman P, Guillemain J, Levy P, Tetau M. Réexpérimentation pathogénétique de Cuprum met. 30CH. Cahiers de Biothérapie 1987; 93:47-56.
- 77.Drexler L, Parschalk K. Bericht uber die Arzneimittelpfung Sepia D30. Documenta Homoeopathica 1987; 8:263-269.
- 78.Long B, Souk-Aloun P, Froment D. Pathogénésie de l'Oxprenolol. Rev Belg Homoeopath 1987; 20:49-69.
- 79.Rohrer A. Eine Erweiterung der Arzneimittelpfung von Serum anguillae. Documenta Homoeopathica 1987; 8:199-216.
- 80.Swoboda F, Konig P. Erste Arzneimittelpfung von Magnesium fluoratum D30. Documenta homoeopathica 1987; 8: 231-262.
- 81.Urban E. Propolis. Proceedings of the 42th International Congress of LMHI: 1987; p.152-157.
- 82.Bottcher-Haase C, Lido H, Stubler M. Arzneimittelpfungen von Luffa operculata bis 1986. AHZ 1988; 233: 90-96.
- 83.Gluck W. Arzneimittelpfung Vincetoxicum, ein Inhaltsstoff des "Engystol". Documenta Homoeopathica 1988; 9: 289-293.
84. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética. Revista de Homeopatia 1988; 53:4-62.
- 85.Pulido ME et al. Perfil de un nuevo medicamento homeopático: Euphorbia pulcherrima wild, nochebuena o poinsettia. La Homeopatia de México 1988; 511:21-25.
- 86.Souk-Aloun P, Pepey C, Long B. Expérimentation de Brucella melitensis. Rev Belg Homoeopath 1988; 21:83-89.
- 87.Vakil AE, Vakil VE, Nanabhal AS. Iodum. Br Hom J 1988; 77:152-154.
- 88.Flores Toledo D. Psilocybe Caerulesens Murray - Variedade Mazatecorum (Fungos Alucinogenos). Revista de Homeopatia 1989; 54: 3-9.
- 89.Nagpaul VM, Dhawan IM, Vichitra AK, Rastogi DP. Tarentula hispanica - a reproving. Br Hom J 1989; 78:19-26.
- 90.Pulido ME et al. Pyracantha koidzumii rehd, nuevo medicamento homeopático. La Homeopatia de México 1989; 493:23-26.
- 91.Pulido ME et al. Yumel: um medicamento homeopático verdadeiro. Revista de Homeopatia 1989; 2:47-56.

- 92.Souk-Alloun P, Pepey C. Proving du Propanolol: methodologie et resultat. Rev Belg Homoeopath 1989; 41:19-33.
- 93.Tscherteu R. Arzneimittelpfung von herakleum. Documenta homoeopathica 1989; 9: 295-338.
- 94.Vakil AE, Nanabhai AS, Vakil YE. A study of Iris Versicolor 3c. Br Hom J 1989; 78:15-18.
- 95.Vakil P. Tamarindus indicus. CCRH Quarterly Bulletin 1989; 10: 31-5.
- 96.CCRH. Thea chinensis. CCRH Quarterly Bulletin 1990; 12: 16-7.
- 97.CCRH. Cassia fistula. CCRH Quarterly Bulletin 1990; 12: 9-11.
- 98.Lesigang H, Kuhnen W. Acidum salicylicum - eine Arzneimittelpfung. Documenta Homoeopathica 1990;10:255-265.
- 99.Auger PH, Duvinage F, Guermonprez M, Boniface M, Traisnelm M. Harpagophytum procumbens pour préparations homéopathiques: étude botanique, experimentation clinique. Hom Française 1991; 79:26-29.
- 100.CCRH. Atista indica. CCRH Quarterly Bulletin 1991; 12: 6-8.
- 101.CCRH. Azadirachta indica. CCRH Quarterly Bulletin. 1991; 13: 4-6.
- 102.CCRH. Curcuma longa (A short proving). CCRH Quarterly Bulletin 1991; 13: 9-12.
- 103.CCRH. Tela aranea. CCRH Quarterly Bulletin 1991; 12: 12-5.
- 104.CCRH. Tilophora indica. CCRH Quarterly Bulletin 1991; 13: 7-8.
- 105.Lesigang H. Arzneimittelpfung von Oenanthe crocata. Documenta homoeopathica 1991; 11: 255-265.
- 106.Pulido ME et al. Mimosa tenuiflora poi o tepescohuite, nuevo medicamento homeopático. Memorias del IV Congreso Internacional de Medicina Tradicional y Folklorica 1991;55-59.
- 107.Ache M, Mattitsch G. Arzneimittelpfung mit Aegopodium podagraria. Documenta Homoeopathica 1992; 12: 193-245.
- 108.Brown D, Lange A. Candida parapsilosis. Homoeopathic Links 1992; 5:21-22.
- 109.Dam K. Calcium sulphuricum. Simillima 1992; 1: 22-28.
- 110.Daws J, Scriven D. The making and proving of Sol Britannic. Tunbridge Wells: Helios 1992.
- 111.Gnaiger J. China - eine Arzneimittelpfung. Documenta Homoeopathica 1992; 12:253-269.
- 112.Lesigang H. Latrodectus mactans, Arzneimittelpfung. Documenta Homoeopathica 1992; 12: 271-282.
- 113.Long B, Cayrel P. Rosmarinus officinalis. Rev Belg Homoeopath 1992; 25:37-44.

- 114.Maishi AI, Chaghtai SA, Khan G. On medicinal effect of *Moringa oleifera* with special reference to proving. Proceedings of 2nd International Congress of OMHI 1992; 1-6.
- 115.Maishi AI, Shoukat Ali PK, Chaghtai SA, Khan G. A reproving and comparative study of *Parthenium hysterophorus*, L. a medical hazard in India. Proceedings of 2nd International Congress of OMHI 1992; 273-278.
- 116.Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética II. *Revista de Homeopatia* 1992; 57:29-89.
- 117.Sherr J. The homeopathic proving of Hydrogen. West Malvern: Dynamis School 1992.
- 118.Souk-Aloun P. Proving exploratoire de la Cyclosporine (Ciclosporine) 30 CH. *Homeopathie Française* 1992; 80:22-24.
- 119.Vakil P. *Citrullus lanatus*. Provings and clinical symptoms of new, old and forgotten remedies. Bombay: Vakil Homoeopathic Prakashans 1992. p. 1-6.]
- 120.Vakil P. *Mangifera indica*: Provings and clinical symptoms of new, old and forgotten remedies. Bombay: Vakil Homoeopathic Prakashans 1992. p.47-56.
- 121.Vakil P. *Parthenium hysterophorus* linn: Provings and clinical symptoms of new, old and forgotten remedies. Bombay: Vakil Homoeopathic Prakashans 1992. p.12-16.
- 122.Vakil P. *Musa sapientum*: Provings and clinical symptoms of new, old and forgotten remedies. Bombay: Vakil Homoeopathic Prakashans 1992. p.17-25.
- 123.Dam K, Lassaauw Y. *Muriaticum acidum*. *Simillima* 1993; 1: 20-28.
- 124.Dam K. *Hyoscyamus* dreamproving and situation. *Simillima* 1993; 2: 87-90.
- 125.Lassaauw Y. *Aurum sulphuricum* dream proving. *Simillima* 1993; 2: 28-32.
- 126.Meijer GOV, Pelt MH. Seminar Report Jurgen Becker, *Magnesium phosphoricum*. *Similia Similibus Curentur* 1993; 23: 29-32.
- 127.Schmidramsl H, Ostermayr B, Arnim J von. *Strophantus hispidus*. *AHZ* 1993; 283:106-109.
- 128.Scholten J. *Tungsten*, a proving. *Similia Similibus Curentur* 1993; 23: 15-17.
- 129.Sherr J. The homeopathic proving of Chocolate. West Malvern, Dynamis School 1993.
- 130.Souk-Aloun P, Sarneo A. Proving exploratoire du Diazépam 30CH. *Homeopath Europ* 1993; 1:25-26.
- 131.Swoboda F, Konig P. *Gingko biloba*, homoeopathische Arzneimittelpfung. *Documenta homoeopathica* 1993; 13: 189-260.
- 132.Walach H. Does a highly diluted homoeopathic act as a placebo in healthy volunteers? Experimental Study of *Belladonna* 30C in double-blind crossover design - a pilot study. *J Psychosomatic Res* 1993; 37: 851-60.

- 133.Bonin-Schulmeister RV. Arzneimittelprufung von Secale cornutum. Documenta homoeopathica 1994; 14: 175-182.
- 134.Caballero ES, Caballero RS, Monteros MRE. Experimentacion pura de Carcinosinum. Proceedings of the 47th International Congress of LMHI 1994.
- 135.CCRH. A proving of Aegle folia (Incorporating clinically verified symptoms). New Delhi: CCRH 1994.
- 136.CCRH. A proving of Aegle Marmelos (incorporating clinically verified symptoms). New Delhi: CCRH 1994.
- 137.Dam K. Dream proving and materia medica of Viola odorata. Simillima 1994; 2: 204-207.
- 138.Mattistsch G, Hasliinger-Pruger J. Carcinosinum Eine Arzneimittelprufung. Documenta homoeopathica 1994; 14: 203-219.
- 139.Pelt MH. Proving of Staphysagria conducted during continual education seminar of the SHO; Seminar paper 1994; 2.
- 140.Riley DS. A proving of Fumaria officinalis. Homoeopathic Links 1994; 7:18-19.
- 141.Riley DS. Homeopathic proving report: Myosotis arvensis. Biol Ther 1994; 12:254-260.
- 142.Riley DS. Nicotinamide adenine dinucleotide: a proving. J Am Inst Hom 1994; 87:74-78.
- 143.Scholten JC. Proving of Alchemilla vulgaris. Similia Similibus Curentur 1994; 24: 8.
- 144.Bruset S, Eraker YJ, Involdsta et al. Arzneimittelprufung von Cyclosporinum. AHZ 1995; 240:3-10.
- 145.Dam K. 6 Lac's: Lac caninum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 8-18
- 146.Dam K. 6 Lac's: Lac caprinum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 8:18.
- 147.Dam K. 6 Lac's: Lac defloratum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 18-19.
- 148.Dam K. 6 Lac's: Lac felinum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 19-27.
- 149.Dam K. 6 Lac's: Lac humanum. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 27-33.
- 150.Dam K. 6 Lac's; Lac leoni. Seminar paper of the Dutch Foundation for Homoeopathic Education 1995; 33-36.
- 151.Houghton J, Halahan E. The homoeopathic proving of Lac humanum. Authors' ed. 1995; 52p.

- 152.Lopes PH, Toledo VM. Experimentación pura de Lophophora williamsii: Peyote. La Homeopatia de México 1995; 575:10-17.
- 153.Lopez RM. Gryllus. Proceedings of the 48th International Congress of LMHI 1995.
- 154.Pelt MH, Stuu H. Cobaltum. Similia Similibus Curentur 1995; 25: 2-6.
- 155.Riley DS. Geranium robertianum. N Eng J Hom 1995; 4(2):45-55.
- 156.Riley DS Proving report - Veronica officinalis. Br Hom J 1995; 84:144-148.

¹ The Concise Oxford Dictionary of Current English. 8 ed. Oxford: Oxford University Press, 1990.

² Dantas F. How can we get more reliable information from homoeopathic pathogenetic trials? A critique of provings. Br. Hom. J. 1996; 85: 230-236.

³ Hahnemann S. Materia medica pura. 2v. London: Homoeopathic Publishing Co. 1936.

⁴ Hahnemann S. *The Organon of Medicine*. Los Angeles; J.P. Tarcher, 1982. [translated from the sixth german edition]

⁵ The Medical Investigation Club of Baltimore. A pathogenetic materia medica. Philadelphia: Boericke & Tafel, 1895.

⁶ Bellows HP. The Test Drug-Proving of the O. O. & L. Society : a reproving of Belladonna being an experimental study of the pathogenic action of that drug upon the healthy human organism. Boston: The O. O. & L. Society, 1906.

⁷ Hughes R. A Manual of pharmacodynamics. 6.ed. London: Leath and Ross, 1912.

⁸ Dantas F, Fisher P. A systematic review of homoeopathic pathogenetic trials ('provings') published in the United Kingdom from 1945 to 1995. In: Ernst E, Hahn EG. Homoeopathy: a critical appraisal. London: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 69-97.

⁹ Anello C, Fleiss JL. Exploratory or analytic meta-analysis: should we distinguish between them? J Clin Epidemiol 1995; 48:109-116.

¹⁰ Hering C. Guiding symptoms of our materia medica. Vol. 1. New Delhi: B. Jain Publishers, 1974.

¹¹ Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ. 2001;323:42-6.

¹² Greenland S. Quality scores are useless and potentially misleading. Am J Epidemiol 1994; 140: 290-6.

¹³ Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 1999; 282:1054-1060.

¹⁴ Bhandari M, Richards RR, Prague S, Schemitsch EH. Quality in the reporting of randomized trials in surgery: Is the Jadad scale reliable? Control Clin Trials 2001; 22:687-688.

¹⁵ Schroyens F, Cecchi M, Saetonne MF et al. Homeopathic proving of Hydrogen. Milan: Proceedings of 54th International Congress of LMHI, 1996.

¹⁶ Sherr J. The homeopathic proving of Hydrogen. West Malvern: Dynamis School, 1992

¹⁷ Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995; 273:408-412.

¹⁸ Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. PLoS Med 2005; 2(8):e124.

¹⁹ Sackett DL. Bias in analytic research. J Chron Dis 1979; 32:51-63.

²⁰ Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. Lancet. 1972;1:1279-82.

-
- ²¹ Fillmore M, Vogel-Sprott M. Expected effect of caffeine on motor performance predicts the type of response to placebo. *Psychopharmacology* 1992; 106:209-214.
- ²² Drici M, Raybaud F, De Lunardo C, Iacono P, Gustovic P. Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *Br J clin Pharmacol* 1995; **39**: 204-206.
- ²³ Green DM. Pre-existing conditions, placebo reactions and “side effects”. *Ann Int Med* 1964; 60:255-265.
- ²⁴ Sibille M, Deigat N, Olganier V, Durand DV, Levrat R. Adverse events in phase one studies: a study in 430 health volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:389-393.
- ²⁵ Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *New Eng J Med* 1968; 279:678-9.
- ²⁶ Dantas F. Incidência de efeitos patogenéticos não-farmacológicos e triviais numa amostra de estudantes de medicina. *Rev Homeopatia* 2004; 69:5-10.
- ²⁷ Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Br Hom J* 2000; 89 (Suppl 1), S35-S38.
- ²⁸ Walach H, Sherr J, Schneider R, Shabi R, Bond A, Rieberer G. Homeopathic proving symptoms: result of a local, non-local or placebo process? A blinded, placebo-controlled pilot study. *Homeopathy* 2004; 93:179-185.
- ²⁹ Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenetic trials of *Acidum malicum* and *Acidum ascorbicum*. *Br Hom J* 2001; 90: 118-125.
- ³⁰ Signorini A, Lubrano A, Manuele G et al. Classical and new proving methodology: Provings of *Plumbum metallicum* and *Piper methysticum* and comparison with a classical proving of *Plumbum metallicum*. *Homeopathy* 2005; 94:164-174.
- ³¹ Riley DS. Contemporary drug provings. *J Am Inst Hom* 1994; 87: 161-165.